

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af ribociclib til lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

Handelsnavn	KISQALI®
Generisk navn	Ribociclib
Firma	Novartis
ATC kode	L01XE42
Virkningsmekanisme	En selektiv CDK4/6 hæmmer. Ribociclib forhindrer cellevækst ved at inhibere retinoblastoma proteinet via CDK4/6 hæmning.
Administration/dosis	Per oral tablet, 200 mg, 3 tabletter dagligt i 21 dage, 7 dages pause
EMA Indikation	Kisqali i kombination med en aromatasehæmmer er indiceret til behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft som indledende endokrin-baseret behandling
Godkendelsesdato	22.01.2018
Offentliggørelsesdato	22.01.2018
Dokumentnummer	13847
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Ribociclib.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2-lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?.....	5
	Population	5
	Intervention.....	5
	Komparator.....	6
	Effektmål.....	6
	Tidshorisont.....	7
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål	8
	Mindre vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser	12
7	Referencer	13
	Fagudvalgets sammensætning.....	15

Forkortelser

AR:	Bivirkning (<i>Adverse reaction</i>)
ARR:	<i>Absolut risiko reduktion</i>
CI:	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
CDK:	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
CDKi:	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor</i>
DBCg:	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QTQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER:	Østrogen receptor (<i>estrogen receptor</i>)
ESMO-MCBS:	<i>European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education</i>)
HER2:	human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR:	Hazard Ratio
HR:	Hormon receptor
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KRIS:	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
OR:	Odds Ratio
ORR:	Overordnet responsrate
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effekt mål)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SAR:	Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af ribociclib som mulig standardbehandling til postmenopausale kvinder med hormonreceptor HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af en foreløbig ansøgning vedrørende ribociclib modtaget 07.07.17.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af ribociclib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem ribociclib og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som det er beskrevet i protokollen. Eventuelle afvigelser fra protokollen skal tydeligt rapporteres og begrundes.

2 Baggrund

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over med en årlig incidens på omkring 100 pr. 100.000 med den største forekomst hos kvinder over 50 år [1]. I Danmark diagnosticeres omkring 4.700 nye tilfælde årligt og 5-års overlevelsen er omkring 86% [2]. I dag lever omkring 64.000 kvinder i Danmark med diagnosen brystkræft [2].

Brystkræft kan opdeles i 4 biologiske subtyper afhængig af østrogen receptor (ER) og HER2 status. Omkring 70 % af brystkræfttilfælde er ER+/HER2-, karakteriseret ved ER positivitet og HER2 negativitet [3]. Omkring 20 % af patienterne, som initialt diagnosticeres med tidlig brystkræft, vil senere få tilbagefald lokoregionalt eller til andre organer (fjernmetastaser). Hvis der er fjernmetastaser, er helbredelse meget sjælden mulig og median overlevelsen er omkring 2-3 år og 25 % 5-års overlevelse [4]. Baseret på ovenstående procenter, er den estimerede incidens for lokal fremskreden eller metastatisk HR+ HER2- brystkræft i Danmark, omkring 650 patienter årligt (4.700 patienter x 0,7 x 0,2) med en prævalens på omkring 1.600 patienter (incidens x median overlevelse).

2.1 Nuværende behandling

Formålet med behandlingen af fremskreden brystkræft er primært at lindre symptomer associeret med sygdommen, forsinke progression, bevare og forbedre patientens livskvalitet og i nogle tilfælde at forlænge livet [4,5].

I Danmark tilbydes postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret lokalt fremskreden eller metastaserende ER+/HER2- brystkræft (uden visceral crisis) endokrin behandling i form af en aromatasehæmmer eller fulvestrant, evt. i kombination med en CDK4/6 hæmmer. Patienter, der fortsat er præ-menopausale, tilbydes tamoxifen eller ovarial suppression f.eks. med LHRH agonist kombineret med en aromatasasehæmmer eller fulvestrant evt. i kombination med en CDK4/6 hæmmer. Patienter, der har effekt af endokrin behandling, bør tilbydes yderligere endokrin behandling, evt. i kombination med en CDK4/6-hæmmer, såfremt en sådan ikke er givet sammen med tidligere endokrin behandling, før et eventuelt skift til kemoterapi.

Fagudvalget vurderer, at omkring 80 % af postmenopausale kvinder i Danmark med nydiagnosticeret ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastaserende brystkræft er kandidater til at få aromatasehæmmeren letrozol i kombination med CDK4/6 hæmmeren palbociclib. Palbociclib er en CDK4/6 hæmmer med samme virkningsmekanisme som ribociclib. Brugen af palbociclib blev implementeret den 1. februar 2017 efter anbefaling fra Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS). Denne anbefaling er baseret på en mini-MTV udarbejdet på vegne af Danish Breast Cancer Cooperative Group's (DBCG) Medicinske Udvalg [6]. Disse patienter er potentielt også kandidater for ribociclib og inkluderer patienter med nydiagnosticeret fremskreden sygdom, patienter der progredierer senere end et år efter afsluttet endokrin behandling samt patienter som modtager 1-2 cykler kemoterapi før opstart af endokrin behandling. Populationen bliver fremadrettet defineret som patienter uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje). Baseret på denne indikation, vurderer fagudvalget at omkring 250-300 patienter årligt er kandidater til behandling med en CDK4/6 hæmmer. Fagudvalget ønsker desuden at fremhæve, at ribociclib ikke kan tilbydes patienter der progredierer under deres adjuverende endokrine-behandling. Disse patienter kan tilbydes fulvestrant og palbociclib.

2.2 Ribociclib

Ribociclib er et selektivt, kemisk lægemiddel (small molecule) mod cyclin-dependent kinase (CDK) 4 og 6, som specifikt hæmmer retinoblastoma proteinet [7]. CDK4/6 er tit overaktive i brystkræft, hvilket resulterer i en ukontrolleret cellevækst [8] samt medvirker til udviklingen af endokrin resistens [9]. Ribociclib forhindrer specifikt cellevækst ved at stoppe cellerne i G1-fasen i cellecyklus.

Ribociclib gives i tabletform sammen med en aromatasehæmmer (typisk letrozol). Der gives 600 mg/dag (200 mg filmovertrukne tabletter, 3 tabletter dagligt) i 21 dage, efterfulgt af 7 dages pause (28 dages cyklus). Letrozol gives som 2,5 mg tablet, 1 tablet dagligt. Individuel dosisjustering kan forekomme. Ifølge EMAs EPAR for ribociclib, anbefales behandling frem til progression eller forekomst af uacceptable bivirkninger.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål. Denne protokol indeholder kun ét klinisk spørgsmål, da patientpopulation defineret i EMA indikation, ikke opdeles i yderligere subpopulationer i dansk klinisk praksis.

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder ribociclib i kombination med aromatasehæmmer sammenlignet med palbociclib i kombination med aromatasehæmmer til postmenopausale kvinder med HR+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft?

Population

Postmenopausale kvinder med nydiagnosticeret ER+ HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft uden forudgående systemisk endokrin behandling af deres fremskredne sygdom (førstelinje).

Intervention

Per oral tablet ribociclib, 200 mg, 3 tabletter dagligt i 3 uger, 1 uges pause, i kombination med per oral tablet letrozol, 2,5 mg, 1 tablet dagligt.

Komparator

Per oral tablet palbociclib, 125 mg 1 tablet dagligt i 3 uger, 1 uges pause, i kombination med per oral tablet letrozol, 2,5 mg, 1 tablet dagligt.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskabelonen. For de relative værdier vurderes den klinisk relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler [10]. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel (absolutte tal)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på ≥ 5 måneder
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger	En forskel på ≥ 5 %-point
			Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger, fraset hæmatologisk toksicitet	En forskel på ≥ 10 %-point
			Andel af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR)	En forskel på ≥ 10 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering
Overlevelse Overall survival (OS)	Vigtig	Dødelighed	Median overlevelse i antal måneder	En forskel på ≥ 5 måneder
			Andel af patienter der overlever i 2 år	En forskel på ≥ 5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Ændring over tid i identiske livskvalitetsspørgeskemaer	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets spørgeskemaer (se nedenfor)
Responstrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der responderer efter 8-12 uger	En forskel på ≥ 10 %-point

Clinical benefit rate	Mindre vigtig	-	-	-
-----------------------	---------------	---	---	---

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Tidshorisont

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Den samlede kliniske merværdi af ribociclib ønskes baseres på en tidshorisont på 2 år. Såfremt der ikke eksisterer data med denne tidshorisont, ønskes en så lang opfølgningstid som muligt.

3.2 Valg af effektmål

Kritiske effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression og defineres som tiden fra studie randomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria i Solid Tumors (RECIST) v1.1 [11] eller dødsfald. PFS er standard primært effektmål for metastaserende kræft i de fleste randomiserede kliniske studier og er godkendt af EMA som et surrogatendepunkt for OS, hvis der ikke foreligger valide OS-data. I vurdering af førstelinjebehandling, finder fagudvalget PFS mere kritisk end overlevelse (OS), da det bedre afspejler effekten af den enkelte behandling og ikke indeholder en evt. effekt af andenlinjebehandling. Fagudvalget finder at en forskel på ≥ 5 måneder på median PFS mellem ribociclib og komparator er klinisk relevant. Ved beslutningen har fagudvalget lænet sig op ad European Society for Medical Oncology – Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale ESMO-MCBS v 1.1, form 2b til evaluering af non-kurativ intervention for studier med median PFS > 6 måneder ved standardbehandling som primært effektmål [12].

Bivirkninger

Da behandling med ribociclib er palliativ hos patienter med lang progressionsfri overlevelse, er det relevant også at vurdere bivirkninger (adverse reactions (AR)). Fagudvalget ønsker data på så mange måleenheder som muligt, for at få et overblik over bivirkningsprofilen forbundet med ribociclib-behandling.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Dette effektmål reflekterer hvorvidt ribociclib tolereres sammenlignet med komparator. Fagudvalget lægger vægt på at behandlingsophør pga. bivirkninger ved ribociclibbehandling ikke er større en 5 % i forhold til komparator.

Bivirkninger grad 3/4

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 og 4, i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [13], er relevant for vurderingen, da dette effektmål belyser eventuelle forskelle i sværhedsgraden af bivirkninger mellem ribociclib og komparator. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 10 %-point. Fagudvalget lægger vægt på at udelukke grad 3-4

bivirkningerne med hæmatologisk toksicitet, da de ofte er asymptomatiske for patienten og at disse håndteres ved en dosisreduktion. Fagudvalget fremhæver, at data på febril neutropeni ønskes dog.

Alvorlige bivirkninger (SAR)

Fagudvalget ønsker også forskel i andelen af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger, oplyst. En alvorlig bivirkning defineres ved, at den, uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 10 %-point.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne forbundet med ribociclib samt komparator med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed samt tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresumeeet for lægemidlerne.

Vigtige effektmål

Overlevelse

Overlevelse betragtes som guldstandard blandt effektmål i onkologiske studier. Det defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængigt af årsag og på den måde belyser det patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Da 5-års overlevelsen for patienter med metastaserende brystkræft kun er omkring 25 % [4], betragtes det relevant at inddrage mortalitet som et kritisk effektmål. Fagudvalget fremhæver dog, at OS er en vanskelig effektparameter at vurdere i førstelinjestudier pga. muligheden for effekt af behandling i efterfølgende linjer (cross-over), hvorfor den er vurderet som et vigtigt og ikke kritisk effektmål.

Fagudvalget vurderer, at en forbedring på ≥ 5 måneder på median overlevelse eller ≥ 5 %-pointforskel på 2 års overlevelse mellem ribociclib og komparator er klinisk relevant.

Livskvalitet

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan give indikation af, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. På baggrund af dette betragter fagudvalget livskvalitet som et vigtigt effektmål.

Livskvalitet kan for brystkræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter. Fagudvalget vurderer, at følgende validerede spørgeskemaer er relevante, i prioriteret rækkefølge; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) [14], EORTC-QLQ-BR23 [15] og EQ-5D [16]. Fagudvalget lægger desuden vægt på, at der i dansk klinisk praksis anvendes EORTC-QLQ-C30 [14] og det brystkræft-specifikke spørgeskema EORTC-QLQ-BR23 [15]. For at kunne vurdere livskvalitet fremhæver fagudvalget, at livskvalitetsdata for ribociclib og komparator stammer fra identiske spørgeskemaer. Hvis der foreligger data fra flere spørgeskemaer for både ribociclib og komparator, vil vurderingen baseres på det instrument med højest prioritet (EORTC-QLQ-C30). Nedenstående defineres de ovennævnte spørgeskemaer samt deres mindste klinisk relevante forskelle:

EORTG-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-BR23: EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/ problemer [14]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 pointe [17]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på 5-10 point mellem ribociclib og komparator som værende klinisk relevant.

EQ-5D: EQ-5D spørgeskemaet er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group) [16]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der får fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste kliniske relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [18]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D visuel analog skala mellem ribociclib og komparator som værende klinisk relevant.

Responsrate

Fagudvalget fremhæver, at dette effektmål, der reflekterer en eventuel reduktion i tumorstørrelsen, kan have en klinisk betydning blandt patienter, der har et akut behov for reduktion af tumorstørrelse, bla. ved tumorer i mediastinum. I dansk klinisk praksis bliver brystkræftpatienter under aktiv behandling for metastatisk sygdom evalueret med billeddiagnostik hver 8.-12. uge. Fagudvalget finder det derfor relevant at vurdere responsraten i den tidlige fase efter 8 - 12 uger og den mindste klinisk relevante forskel sættes til en forskel på 10 %-point.

Mindre vigtige effektmål

Clinical benefit rate (CBR)

CBR er en variant af overordnet responsrate (ORR) og defineres ifølge RECIST 1.1, som den del af patienterne der ikke har nogen progression 6 måneder fra behandlingsstart (komplet respons + delvis respons + stabil (ingen ændring) i sygdom i ≥ 24 uger) [11]. Fagudvalget fremhæver at de finder CBR mindre vigtigt da denne information er belyst ved det kritiske effektmål PFS og vigtige effektmål responsrate.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

<p>[Ribociclib, KISQALI]</p> <p><i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[Brystkræft]</p> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</i></p>		
<p>[Palbociclib, IBRANCE]</p> <p><i>Termer for de(t) generiske navn(e), handelsnavn(e), alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekst artikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Som udgangspunkt skal alle prospektive interventionsstudier, der opfylder de kliniske spørgsmål som er specificeret i protokollen, inkluderes. Såfremt der ikke findes randomiserede direkte sammenlignende studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, skal der søges efter randomiserede eller kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Såfremt det ikke findes, søges efter ukontrollerede studier.

Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekst-artiklen vurderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (f.eks. ORR, behandlingsrelateret SAR, behandlingsstop på grund af bivirkninger og ikke alvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (eventuelt i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. For effektmål, hvor det ikke er muligt at lave indirekte sammenligning ønskes en narrativ sammenstilling. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle

i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke yderlige overvejelser.

7 Referencer

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [Internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [Internet]. Version 7.3. 2016. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, Boscoe FP, Cronin KA, Lake A, Noone A-M, Henley SJ, Ehemann CR, Anderson RN, Penberthy L. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. JNCI J Natl Cancer Inst. 2015 Mar 30;107(6):dju048-dju048.
4. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya G, Biganzoli L, Cardoso MJ, Carey L, Corneliussen-James D, Curigliano G, Dieras V, El Saghir N, Eniu A, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Gennari A, Harbeck N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Mayer M, Meijer H, Mertz S, Ohno S, Pagani O, Papadopoulos E, Peccatori F, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Pierga JY, Rugo H, Shockney L, Sledge G, Swain S, Thomssen C, Tutt A, Vorobiof D, Xu B, Norton L, Winer E. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol. 2017 Feb 19;
5. DBCG. Danish Breast Cancer Cooperative Group [Internet]. Kapitel 18. 2016. Available from: <http://www.dbcg.dk/>
6. KRIS. Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) palbociclib [Internet]. 2017. p. 1–23. Available from: <http://www.regioner.dk/media/4520/mini-mtv-palbociclib-final.pdf>
7. Kim S, Loo A, Chopra R, Caponigro G, Huang A, Vora S, Parasuraman S, Howard S, Keen N, Sellers W, Brain C. Abstract PR02: LEE011: An orally bioavailable, selective small molecule inhibitor of CDK4/6-Reactivating Rb in cancer. Mol Cancer Ther. 2013 Nov 1;12(11_Supplement):PR02-PR02.
8. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012 Oct 4;490(7418):61–70.
9. Zardavas D, Baselga J, Piccart M. Emerging targeted agents in metastatic breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013 Apr 5;10(4):191–210.
10. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. 2016.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228–47.
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017;(October):2340–66.
13. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for

Adverse Events v4.0 (CTCAE). Vol. 2009. 2010.

14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365–76.
15. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, Franzini L, Williams A, de Haes HC, Hopwood P, Cull A, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol.* 1996 Oct;14(10):2756–68.
16. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990 Dec;16(3):199–208.
17. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):139–44.
18. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5(1):70.

Bilag 1

Fagudvalgets sammensætning

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Peter Michael Vestlev, formand. Overlæge, lægelig leder, speciallægekonsulent	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Hanne Melgaard Nielsen Overlæge	Region Midt
Jeanette Dupont Jensen Afdelingslæge, ph.d., klinisk lektor	Region Syddanmark
Vesna Glavicic Overlæge	Region Sjælland
Jørgen Hansen Overlæge	Region Nordjylland
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Hovedstaden
<i>Har ikke udpeget</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group
<i>Har ikke udpeget</i>	Dansk Brystkirurgisk Selskab
Henrik Horwitz Læge, ph.d	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Patient	Danske Patienter
Patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Agla Fridriksdottir (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jette Østergaard Rathe Tenna Bekker