

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende alpelisib til behandling af ER+/HER2- lokalt frem- skreden eller metastatisk brystkræft med PIK3CA- mutation



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, -seleksion 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	10. maj 2021
-------------------------	--------------

Dokumentnummer	110958
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Introduktion	4
2.1	ER+/HER2- brystkræft	4
2.2	Alpelisib	5
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	8
3.1	Klinisk spørgsmål 1	8
3.2	Klinisk spørgsmål 2	9
3.3	Effekt mål	10
3.3.1	Kritiske effekt mål	10
3.3.2	Vigtige effekt mål	11
4.	Litteratursøgning	13
5.	Den endelige ansøgning	14
6.	Evidensens kvalitet	17
7.	Andre overvejelser	17
8.	Relation til behandlingsvejledning	18
9.	Referencer	19
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	21
11.	Versionslog	23
12.	Bilag	24
	Bilag 1: Søgestreng	24

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 11. maj 2021



1. Begreber og forkortelser

AKT	Protein kinase B
CDK	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
DBCG	<i>Danish Breast Cancer Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC- QLQ-BR23	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Breast 23 module</i>
EORTC- QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>EuroQol-5D</i>
ER	Østrogen receptor (<i>Estrogen receptor</i>)
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</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>)
HER	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</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>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PIK3CA	<i>Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</i>
PP:	<i>Per Protocol</i>
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Novartis, som ønsker, at Medicinrådet vurderer alpelisib (Piqray®) til østrogen receptor-positiv (ER+) og human epidermal vækstfaktorreceptor 2-negativ (HER-), lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft med mutation i *PIK3CA*. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 22. december 2020. Novartis fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 29. maj 2020 og EC-godkendelse den 27. juli 2020.

2.1 ER+/HER2- brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder i Danmark og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. I Danmark bliver omkring 4.900 patienter årligt diagnosticeret med brystkræft, og ca. 66.000 patienter lever med diagnosen brystkræft [1,2]. Sygdommen kan opdeles i fire undertyper, afhængig af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) eller ej. I Danmark bliver omkring 3.300 patienter årligt diagnosticeret med ER+/HER2- brystkræft, dvs. at kræftcellerne udtrykker østrogenreceptorer, men ikke vækstfaktorreceptorer [3].

Ved diagnostidspunktet har ca. 7 % primært dissemineret sygdom, der ikke kan gøres operabelt. Dertil vil ca. 20 % af de patienter, som er diagnosticeret med tidlig brystkræft, senere få lokalt inoperabel fremskreden eller metastatisk tilbagefald. Dermed får ca. 890 patienter i Danmark årligt konstateret lokalt fremskreden inoperabel eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, der ikke behandles med kurativt sigte. Ved lokalt fremskreden sygdom har patienterne inoperabel brystkræft og/eller spredning til samsidige, fikserede lymfeknuder i armhulen eller langs kravebenet. Ved metastatisk sygdom har patienterne spredning til andre organer (fjernmetastaser) eller til lymfeknuder uden for samsidige loko-regionale område.

En del af patienterne vil have en mutation i *PIK3CA* (*Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha*)-genet. I dansk klinisk praksis undersøger man ikke rutinemæssigt for denne mutation, men Dansk Patologisk Selskab har foretaget kvalitetssikringsprocedurer, så analysen kan blive indført nationalt med kort varsel. Internationale studier har vist, at 30-40 % af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft har mutation i *PIK3CA*-genet [4,5]. Det er således forventeligt, at ca. 270-360 af de 890 patienter med lokalt fremskreden inoperabel eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft har en mutation i *PIK3CA*-genet.

Fagudvalget understreger, at prognosen for patienter med *PIK3CA*-mutation generelt må forventes at være væsentligt lavere end for patienter uden. Dette skyldes, at patienter med *PIK3CA*-mutationen oftere og/eller hurtigere udvikler endokrin resistens end patienter uden mutationen [6,12]. Se afsnit 2.3 for yderligere information om patienternes prognose.



2.2 Alpelisib

Alpelisib (Piqray®) har følgende indikation: *Piqray er indiceret i kombination med fulvestrant til behandling af postmenopausale kvinder, og mænd, med hormonreceptor (HR) positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft med en PIK3CA-mutation med sygdomsprogression, efter tidligere endokrin behandling som monoterapi.*

Alpelisib gives i kombination med fulvestrant.

Alpelisib gives som tablet, 300 mg doseret én gang om dagen. Fulvestrant gives som intramuskulær injektion på dag 1, 15 og 29 i den første cyklus og derefter én gang om måneden.

Alpelisib hæmmer PI3K/AKT-signaleringskaskaden. Disse signaleringskaskader er overaktive hos patienter med en mutation i *PIK3CA*-genet, hvilket medfører øget celledeling og dermed øget tumorvækst. AKT-signaleringsvejen er desuden impliceret i udvikling af resistens over for anti-hormonel behandling [6]. Dermed bidrager behandling med alpelisib til, at anti-hormonel behandling bibeholder sin virkning.

Alpelisib er ikke godkendt til andre indikationer.

2.3 Nuværende behandling

Alpelisib er det første lægemiddel, hvis virkningsmekanisme muliggør en målrettet behandlingsstrategi til patienter med ER+/HER2- brystkræft og en *PIK3CA*-mutation. Derfor fokuserer dette afsnit på den nuværende behandling for patienter med ER+/HER2- brystkræft generelt.

Af figur 1 fremgår et overblik over behandlingen.

CDK4/6-hæmmere i kombination med aromatasehæmmer (AI) eller fulvestrant
Patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, enten på diagnosetidspunktet eller ved tilbagefald, får tilbudt CDK4/6-hæmmere i tillæg til endokrin behandling med enten AI eller fulvestrant, afhængigt af tidligere behandlinger [7]. CDK4/6-hæmmere forhindrer celledeling ved at stoppe cellecyklus [7].

Behandling efter endokrin monoterapi

Tidligere blev endokrin behandling som monoterapi benyttet som førstelinjebehandling for metastatisk sygdom, men dette er nu erstattet af CDK4/6-hæmmere i kombination med endokrin behandling [7]. Endokrin behandling som monoterapi bliver i nuværende klinisk praksis givet til patientgrupper som adjuverende behandling og i senere linjer som metastatisk behandling. Dertil kommer skrøbelige patienter, som på baggrund af forskellige medicinske og/eller compliance-mæssige årsager vurderes ikke at kunne gennemføre eller tåle CDK4/6-hæmmere. Disse patienter vil ikke kunne tages i betragtning til alpelisib.



Alpelisib har indikation til patienter, som har modtaget endokrin monoterapi for ER+/HER2- brystkræft. Der findes i nuværende dansk klinisk praksis to patientgrupper, som opfylder indikationen for alpelisib:

- Patienter, som har modtaget behandling med AI som førstelinjebehandling af metastatisk sygdom, vil ved progression blive tilbudt behandling med CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant. Denne patientgruppe opstartede endokrin monoterapi før CDK4/6-hæmmerne blev taget i brug i Danmark, og der er derfor ikke mange patienter tilbage, som har modtaget denne behandlingssekvens.
- Patienter, som får tilbagefald på eller kort tid efter adjuverende endokrin monoterapi. Disse patienter vil ligeledes blive tilbudt behandling med CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant.

Fagudvalget vurderer baseret på ovenstående, at CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant er standardbehandling efter endokrin monoterapi og dermed er komparator i klinisk spørgsmål 1.

Behandling efter CDK4/6-hæmmer i kombination med AI

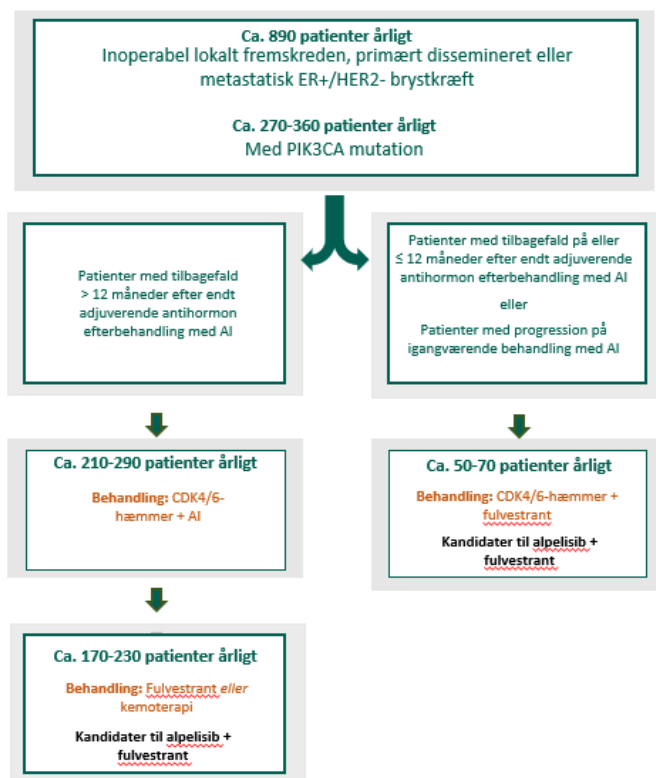
EMA anerkender, at alpelisibs indikation ikke passer ind i nuværende klinisk praksis, og nævner i EPAR'en, at det er patienter, der har progredieret på en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI, der er relevante kandidater til behandling med alpelisib i kombination med fulvestrant [8]. Dette er ligeledes fagudvalgets vurdering og anbefalingen fra internationale guidelines [9].

Ved progression på en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI er der flere mulige behandlingsalternativer, og der er på nuværende tidspunkt en vis forskel i praksis på tværs af regioner. Fælles for tilgangen er, at behandlingen vælges på baggrund af en individuel vurdering af den enkelte patient. Behandlingsvalget afhænger af, hvornår patienterne progredierer på CDK4/6-behandlingen. Patienter, som oplever tidlig progression (dvs. under 6 mdr. efter opstart af behandling), anses som at have udviklet primær endokrin resistens og forventes derfor ikke at have gavn af yderligere endokrin behandling. Disse patienter tilbydes i stedet kemoterapi. Størstedelen af patienterne oplever progression senere end 6 måneder efter opstart og formodes dermed at kunne have gavn af yderligere behandling med endokrin terapi. Disse patienter får derfor oftest tilbudt fulvestrant, men afhængig af sygdomsudbredelse, symptomer og almen tilstand vil en mindre del af patienterne blive tilbudt kemoterapi¹. Samlet set vurderer fagudvalget, at fulvestrant er den hyppigst benyttede behandling efter behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI, hvorfor fulvestrant vil indgå som komparator i klinisk spørgsmål 2.

¹ Fagudvalget gør opmærksom på, at patienter, der jf. nuværende praksis tilbydes kemoterapi, formentlig vil kunne tages i betragtning til behandling med alpelisib i kombination med fulvestrant, hvis denne anbefales.



Figur 1. Overblik over behandling af patienter med ER+/HER2- brystkræft



Som det fremgår af figur 1, får ca. 50-70 patienter med inoperabelt lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft (og mutation i *PIK3CA*-genet) tilbudt CDK4/6-hæmmere i kombination med fulvestrant. Dertil kommer ca. 210-290 patienter, som får tilbudt CDK4/6-hæmmere i kombination med AI. Af disse vil ca. 80 %, dvs. ca. 170-230 patienter, efterfølgende være kandidater til behandling med fulvestrant (hvis ikke tidligere givet) eller kemoterapi ved progression af sygdommen. Samlet vil ca. 220-300 patienter således årligt være mulige kandidater til alpelisib.

Behandlingsmål for patienter, der kan blive kandidater til alpelisib

Det er meget sjældent muligt at helbrede patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. Formålet med behandlingen med hhv. CDK4/6-hæmmere i kombination med AI/fulvestrant eller fulvestrant monoterapi er derfor at forlænge tiden til sygdomsprogression uden at påføre patienten markant flere bivirkninger, at forlænge patientens liv og om muligt at forbedre patientens livskvalitet.

Prognose for patienter, som modtager CDK4/6-hæmmere i kombination med fulvestrant (klinisk spørgsmål 1)

Overlevelsesdata for patienter, som modtager palbociclib i kombination med fulvestrant, viste en median overlevelse på ca. 35 mdr. [10]. En subgruppeanalyse fra samme studie viste, at patienter med en mutation i *PIK3CA*-genet, som modtog palbociclib i kombination med fulvestrant, havde en median overlevelse på ca. 28 måneder [10].



Prognose for patienter, som modtager fulvestrant (klinisk spørgsmål 2)

Fagudvalget har ikke kendskab til direkte opgørelser over samlet overlevelse for patienter i behandling med fulvestrant monoterapi efter behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI. Der foreligger en metaanalyse for effekten af CDK4/6-hæmmere på samlet overlevelse for patienter med ER+/HER2-, men denne giver kun information vedr. den relative overlevelse [11].

Med forbehold for ovenstående overvejelser vurderer fagudvalget, at prognosen for patienter i klinisk spørgsmål 1 og 2 er nogenlunde sammenlignelig. Selvom de to patientpopulationer er forskellige steder i behandlingskaskaden, er det fælles for begge populationer, at det næste behandlingstrin er kemoterapi, hvorfra prognosen typisk forværres.

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.

Jf. afsnit 2.3 er der international konsensus om indplacering af alpelisib i kombination med fulvestrant efter CDK4/6-hæmmere i kombination med AI, selvom EMAs indikation indplacerer alpelisib i kombination med fulvestrant efter endokrin monoterapi. På den baggrund har fagudvalget udarbejdet to kliniske spørgsmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har alpelisib i kombination med fulvestrant sammenlignet med CDK4/6-hæmmere i kombination med fulvestrant for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft og mutation i *PIK3CA*-genet?

Population

Patienter, som på nuværende tidspunkt kan tages i betragtning til behandling med CDK4/6-hæmmere i kombination med fulvestrant, dvs.:

- Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft og mutation i *PIK3CA*-genet, der har modtaget endokrin monoterapi som førstelinjebehandling for metastatisk sygdom.
- Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft og mutation i *PIK3CA*-genet, der får tilbagefald på eller kort tid efter endt endokrin monoterapi som adjuverende behandling.



Intervention

Alpelisib (300 mg som tablet, doseret én gang om dagen) i kombination med fulvestrant (500 mg som intramuskulær injektion på dag 1, 15 og 29 i den første cyklus og derefter én gang om måneden).

Komparator

Abemaciclib² (150 mg to gange dagligt) i kombination med fulvestrant (500 mg som intramuskulær injektion på dag 1, 15 og 29 i den første cyklus og derefter én gang om måneden).

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har alpelisib i kombination med fulvestrant sammenlignet med fulvestrant alene for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft og mutation i *PIK3CA*-genet?

Population

Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft og mutation i *PIK3CA*-genet, der får tilbagefald på behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI.

Intervention

Alpelisib (300 mg som tablet, doseret én gang om dagen) i kombination med fulvestrant (500 mg som intramuskulær injektion på dag 1, 15 og 29 i den første cyklus og derefter én gang om måneden).

Komparator

Fulvestrant (500 mg som intramuskulær injektion på dag 1, 15 og 29 i den første cyklus og derefter én gang om måneden)³.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

² Abemaciclib er det nuværende førstevalg i Medicinrådets lægemiddelrekommandation for CDK4/6-hæmmere til behandling af ER+/HER2- brystkræft. I *Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. CDK4/6-hæmmere til behandling af ER+/HER2- brystkræft* blev de tre CDK4/6-hæmmere abemaciclib, palbociclib og ribociclib ligestillet for patienter med ER+/HER2- brystkræft, uanset *PIK3CA*-mutationsstatus.

³ Som nævnt i afsnit 2.3 vil en mindre gruppe af patienter i dansk klinisk praksis modtage kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at denne gruppe patienter er for heterogene til, at det er meningsfuldt at foretage en formel sammenligning med alpelisib i kombination med fulvestrant.



3.3 Effektmål

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

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/overlevelse	Median overlevelse i antal måneder	5 måneder
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid	Forskel i ændring, svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets-spørgeskemaer
Stabilisering eller forbedring af symptomer	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	3 måneder
Bivirkninger	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering

*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 (OS)

Samlet overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til død, uafhængigt af årsag. Det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv, og fagudvalget vurderer derfor, at OS er et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som median overlevelse.

Den mindste klinisk relevante forskel er valgt med udgangspunkt i ESMO-guidelinen *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS). Denne indeholder skemaer, der indikerer, hvordan man kan fastsætte mindste klinisk relevante forskelle afhængigt af patienternes prognose [13]. Jf. afsnit 2.3 estimerer fagudvalget, at median OS ved standardbehandling



er over 12 måneder. Fagudvalget tager derfor udgangspunkt i ESMOs MCBS-skemaer, som omhandler behandlinger, der ikke forventes at være kurative, hvor OS er det primære endepunkt, og hvor prognosen for median OS er > 12 måneder.

Fagudvalget vurderer, at en forskel ift. median OS på 5 måneder er klinisk relevant.

Livskvalitet

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

Livskvalitet kan for brystkræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter (spørgeskemaer). Fagudvalget vurderer, at nedenstående validerede spørgeskemaer, der er nævnt i prioriteret rækkefølge, er relevante. Fagudvalget lægger i prioriteringen af rækkefølgen vægt på, at man benytter de to førstnævnte i dansk klinisk praksis.

EORTC-QLQ-C30: Dette instrument måler livskvaliteten blandt kræftpatienter [16]. Det består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer 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. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [17]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på ≥ 10 point mellem apelisib i kombination med fulvestrant og de to komparatorer som klinisk relevant.

EORTC-QLQ-BR23: Dette er et sygdomsspecifikt instrument, der vurderer livskvaliteten blandt patienter med brystkræft [18]. Det er et tillæg til EORTC-QLQ-C30 og består af fire funktionsskalaer og fire symptomskalaer. Scoringen foregår på samme måde som ved EORTC-QLQ-C30. Da der tilsyneladende ikke er defineret en mindste klinisk relevant forskel for instrumentet, benytter fagudvalget sig af definitionen fra EORTC-QLQ-C30. Dette er konsistent med tilgangen i flere studier [19]. Dermed betragter fagudvalget en forskel på ≥ 10 point mellem apelisib i kombination med fulvestrant og de to komparatorer som klinisk relevant.

EQ-5D: Dette er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet [20]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner og indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Fagudvalget læner sig op ad definitionerne af mindste klinisk relevante forskelle baseret på britiske kræftpatienter [21]. Dermed finder fagudvalget, at en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D VAS mellem apelisib i kombination med fulvestrant og de to komparatorer er klinisk relevant.

3.3.2 Vigtige effektmål

Stabilisering og forbedring af symptomer

Fagudvalget ønsker at belyse andel patienter, som opnår stabilisering og forbedring af symptomer ved progressionsfri overlevelse (PFS). PFS bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden patienternes sygdom udvikler sig, og er defineret som tiden fra



studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til RECIST v1.1 [14] eller dødsfald. 2. linje endokrin behandling er den sidste mulige standardbehandling, der ikke er kemoterapi, for patienter med metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Fagudvalget vurderer derfor, at det er af stor værdi for patienterne at modtage en behandling, som stabiliserer deres sygdom og forlænger tiden til progression. Stabilisering af sygdommen betyder ofte, at patienterne undgår forværring af deres symptomer for en tid. Derfor fremhæver fagudvalget, at det har særlig betydning for patienterne at forblive i en effektiv behandling så længe som muligt. Fagudvalget vurderer derfor, at det er relevant at opføre PFS som et vigtigt effektmål.

De mindste klinisk relevante forskelle er valgt med udgangspunkt i ESMO-guidelinen "Magnitude of Clinical Benefit Scale" (MCBS). Denne indeholder skemaer, der indikerer, hvordan man kan fastsætte mindste klinisk relevante forskelle afhængigt af patienternes prognose [13]. Ift. mindste klinisk relevante forskelle tager fagudvalget udgangspunkt i ESMOs MCBS-skema, som omhandler behandlinger, der ikke forventes at være kurative, og hvor PFS er det primære endepunkt. Fagudvalget forventer ud fra kendskab til relevant litteratur, at median PFS ved standardbehandling er mere end 6 måneder [15]. Jf. MCBS er den mindste klinisk relevante forskel derfor 3 måneder.

Bivirkninger

Som nævnt er behandlingsmålet at forlænge patienternes liv. Derfor finder fagudvalget, at bivirkninger (adverse reactions, AR) er et vigtigt effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer alpelisib i kombination med fulvestrant sammenlignet med de to komparatorer. Effektmålet er vigtigt, da det er fagudvalgets vurdering, at patienterne er relativt villige til at risikere bivirkninger for at kunne opnå en eventuel forlængelse i overlevelse. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder.

Bivirkninger grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Bivirkninger af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [22].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der får bivirkninger af grad 3-4, er klinisk relevant.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af bivirkningsprofilerne for hhv. alpelisib i kombination med fulvestrant og de to komparatorer med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra både de kliniske studier og produktresuméet for lægemidlerne, så fagudvalget kan vurdere forskelle mellem de forskellige behandlinger.

Grad 3-4 er vægtet mest i den samlede vurdering af effektmålet.



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). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data⁴. 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 principper for anvendelse af upublicerede data.

Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor alpelisib i kombination med fulvestrant er sammenlignet direkte med abemaciclib i kombination med fulvestrant. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning. Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Klinisk spørgsmål 2

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie, hvor alpelisib i kombination med fulvestrant er sammenlignet direkte med fulvestrant. Studiet er rapporteret i følgende publikationer:

- SOLAR-1 NCT02437318

Det er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til en komplet besvarelse af det kliniske spørgsmål. Dette skyldes, at kun 6 % af patienterne i studiet tidligere havde modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer. Ansøger skal derfor undersøge, om der findes andre studier, som indeholder/beskriver de angivne mangler. Søgestrengene fremgår af bilag 1.

Finder ansøger studier, som tillader direkte eller indirekte analyser for den relevante patientgruppe (dvs. studier, som undersøger effekten af alpelisib hos patienter med *PIK3CA*-mutation, som er progredieret efter behandling med en CDK4/6-hæmmer), skal ansøger benytte disse studier til at besvare det kliniske spørgsmål.

Ansøger skal derudover konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparatorer.

⁴ For yderligere detaljer se [Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data](#)



Kan ansøger ikke finde studier, som tillader direkte eller indirekte analyser for den relevante patientgruppe, kan ansøger besvare det kliniske spørgsmål vha. SOLAR-1-studiet. I så fald skal ansøger argumentere klart for sandsynligheden af, om eventuelle effektforskelle mellem alpelisib i kombination med fulvestrant og fulvestrant alene vil være af samme størrelsesorden for patienter, som tidligere har modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer. Dette skal så vidt muligt understøttes med fagfællebedømte referencer.

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, f.eks. 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 (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse 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 undtagelsesvise 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 syntesemetode (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, f.eks. behandlingstid 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

Medicinerådet 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, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Test for PIK3CA-mutation

I dansk klinisk praksis undersøger man ikke rutinemæssigt patienterne for *PIK3CA*-mutation. Som nævnt i afsnit 2.1 kan undersøgelsen blive indført nationalt med kort varsel.

Medicinerådet ønsker, at ansøger gør rede for, hvilken metode man forventer at anvende i dansk klinisk praksis ved test for *PIK3CA*-mutation, og om metoden benyttet i det kliniske studie stemmer overens hermed ift. funktionalitet. Endvidere ønsker Medicinerådet, at ansøger gør rede for omkostningerne ved testen og kommer med et estimat for antallet af patienter, der skal testes for at finde én patient med *PIK3CA*-mutationen. Medicinerådet ønsker, at ansøger redegør for disse forhold, idet omkostninger til implementering af lægemidlet skal indgå som del af den sundhedsøkonomiske analyse.

Indplacering af alpelisib i kombination med fulvestrant i dansk klinisk praksis

Jf. afsnit 4 er fagudvalget opmærksom på, at kun 6 % af patienterne med *PIK3CA*-mutation(er) i SOLAR-1-studiet tidligere havde modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer. Jf. afsnit 2.2 finder fagudvalget dog, at alpelisib bør gives efter behandling med en CDK4/6-hæmmer, selvom studiet ikke belyser alpelisibs effekt på denne patientpopulation.



Supplerende sundhedsøkonomisk analyse

Som nævnt i afsnit 2.3 vil en mindre gruppe af patienter med progression på en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI blive tilbudt kemoterapi fremfor fulvestrant. Fagudvalget estimerer, at denne mindre gruppe udgør 5-10 % af patienterne.

Som udgangspunkt vil der i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 2 skulle tages kvantitativ højde for dette, men idet der i dansk klinisk praksis anvendes op til flere forskellige kemoterapier, kan det aflede en uhensigtsmæssig kompliceret sundhedsøkonomisk model behæftet med usikkerheder. Medicinrådet ønsker i stedet, at ansøger kvalitativt redegør for retningen af de inkrementelle omkostninger og de afledte budgetkonsekvenser for de 5-10 % af patienterne, som i dansk klinisk praksis modtager kemoterapi.

Medicinrådet ønsker derudover informationer, der kan belyse en vurdering af, 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.

Patienter med visceral krise (eller andre, der ikke kan tages i betragtning til behandling med fulvestrant)

Fagudvalget gør opmærksom på, at fulvestrant ikke er standardbehandling for patienter med visceral krise eller endokrin resistens. Nogle af disse patienter indgår dog i SOLAR-1-studiet, og der er derfor sandsynlighed for, at alpelisib i kombination med fulvestrant også virker for denne patientgruppe. Ansøger bedes redegøre for dette i ansøgningen. Fagudvalget vil kommentere på denne overvejelse i vurderingsrapporten.

8. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet har udarbejdet en behandlingsvejledning vedr. CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, men denne omhandler ikke behandling efter en CDK4/6-hæmmer. Der findes således ikke en relevant behandlingsvejledning for klinisk spørgsmål 2.



9. Referencer

1. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2019.
2. Notkin A, Graversen A. kræftensbekaempelse.
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. 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;107(6):dju048-dju048.
4. Razavi P, Chang MT, Xu G, Bandlamudi C, Ross DS, Vasan N, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell.* 2018;34(3):427-438.e6.
5. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70.
6. Qin H, Liu L, Sun S, Zhang D, Sheng J, Li B, et al. The impact of PI3K inhibitors on breast cancer cell and its tumor microenvironment. *PeerJ.* 2018;2018(6):1-27.
7. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning hæmmere til ER + / HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.
8. CHMP. Public assesment report EPAR alpelisib. 2011;44(January):1-6.
9. Cardoso F, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). 2020;(January).
10. NC T, DJ S, Ro J, Bondarenko I, SA I, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(20):1926-1936. Tilgængelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01664538/full>
11. Li J, Huo X, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, et al. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open.* 2020;3(10):e2020312.
12. Fu X, Creighton CJ, Biswal NC, Kumar V, Shea M, Herrera S, et al. Overcoming endocrine resistance due to reduced PTEN levels in estrogen receptor-positive breast cancer by co-targeting mammalian target of rapamycin, protein kinase B, or mitogen-activated protein kinase kinase. *Breast Cancer Res.* 2014;16(5):1-17.
13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* [internet]. 2017;(October):2340-66. Tilgængelig fra: <http://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdx310/4102112/ESMOMagnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-11>
14. 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.
15. Cristofanilli M, NC T, Bondarenko I, Ro J, SA I, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *lancet Oncol* [internet]. 2016;17(4):425-439. Tilgængelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01177956/full>



16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. 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* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
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;16(1):139–44.
18. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. 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* [internet]. 1996 [citeret 4. januar 2018];14(10):2756–68. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.10.2756>
19. Cortes J, Hudgens S, Twelves C, Perez EA, Awada A, Yelle L, et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin mesylate or capecitabine in an open-label randomized phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(3):509–20.
20. EuroQoL Group. EuroQoL--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990;16(3):199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
21. 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.
22. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Tamás Lőrincz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Julia Kenholm <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Vesna Glavicic <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Maja Vestmø Maraldo <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Iben Kümler <i>Afdelingslæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)
Susanne Geneser <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Marianne Johansson <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Eva Balslev <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden



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
1.0	10. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet.



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Klinisk spørgsmål 1 og 2

Da søgningen er relativ afgrænset og der er stort overlap mellem de artikler der forventes at blive identificeret for hhv. klinisk spørgsmål 1 og 2, er der udarbejdet fælles søgestreng for de to kliniske spørgsmål. Ansøger skal i den endelige ansøgning levere oplysninger vedr. resultater af søgestrategien for hvert af de to kliniske spørgsmål.

Søgestreng til PubMed:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	Breast Neoplasms/drug therapy[majr]	
#2	breast[ti] AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])	
#3	#1 OR #2	
#4	HR positive[tiab] OR hormone receptor positive[tiab] OR ER positive[tiab] OR estrogen receptor positive[tiab] OR oestrogen receptor positive[tiab] OR Receptors, Estrogen[mh]	Søgning population
#5	metasta*[tw] OR recurren*[tw] OR advanced[tiab] OR relaps*[tiab] OR unresectable[tiab] OR non-resectable[tiab] OR inoperable[tiab]	
#6	#3 AND #4 AND #5	
#7	Fulvestrant[mh] OR fulvestrant[tiab] OR Faslodex*[tiab]	
#8	alpelisib[nm] OR alpelisib[tiab] OR Piqray*[tiab]	
#9	abemaciclib[nm] OR abemaciclib[tiab] OR Verzenio*[tiab]	Søgning intervention/ komparatorer
#10	cdk4-6 inhibit*[tiab] OR cdk-4-6 inhibit*[tiab] OR cyclin-dependent-kinase 4-6 inhibit*[tiab] OR cdk4-6i[tiab] OR palbociclib[tiab] OR ribociclib[tiab]	
#11	#7 AND (#8 OR #9 OR #10)	
#12	#6 AND #11	Kombination, population + behandlinger
#13	Animals[mh] NOT Humans[mh]	
#14	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] OR review[ti]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper



#15 #12 NOT (#13 OR #14)

#16 english[la] AND hasabstract

Afgrænsning (engelsk, m. abstracts)

#17 #15 AND #16

Endelig søgning til begge kliniske spørgsmål.

Søgestreng til CENTRAL:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	(breast next (neoplasm? or cancer or carcinoma or adenocarcinoma)):ti,kw	
#2	((HR or hormone or ER or estrogen or oestrogen) near/1 receptor* or positive):ti,ab,kw	Søgning population
#3	(metasta* or recurren* or advanced or relaps* or unresectable or non-resectable or inoperable):ti,ab,kw	
#4	#1 and #2 and #3	
#5	(fulvestrant or Faslodex*):ti,ab,kw	
#6	(alpelisib or Piqray*):ti,ab,kw	
#7	(abemaciclib or Verzenio*):ti,ab,kw	Søgning intervention/komparatorer
#8	((cdk4/6 or cdk next 4/6 or "cyclin dependent kinase 4/6") near/1 inhibit*):ti,ab	
#9	(cdk4/6i or palbociclib OR ribociclib):ti,ab	
#10	#5 and (#6 or #7 or #8 or #9)	
#11	#4 and #10	
#12	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	
#13	NCT*:au	
#14	("conference abstract" or review):ti,pt	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#15	(abstract or conference or meeting or proceeding*):so	
#16	#12 or #13 or #14 or #15	
#17	#11 not #16	Endelig søgning til begge kliniske spørgsmål [afgrænses til Trials]