

Protokol for Medicinrådets grundlag for klinisk ligestilling vedrørende tillægsbehandling med EGFR-hæmmer ved behandling af metastaserende tyk- og endetarmskræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger samt tilsvarende dokumenter angående klinisk ligestilling af lægemidler indenfor et bestemt terapiområde. Her vurderer Medicinrådet, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. Dette arbejde danner grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde grundlaget for klinisk ligestilling. Det indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin rangering af lægemidlerne på. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler Medicinrådet vurderer 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 *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger 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.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 19.10.2022

Dokumentnummer 152437

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. oktober 2022



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	3
1. Baggrund	4
2. Introduktion	4
2.1 Tyk- og endetarmskræft	4
2.2 Behandling af metastaserende tyk- og endetarmskræft	5
2.3 Lægemidlerne	6
3. Ligestilling af EGFR-hæmmere.....	7
3.1 Medicinrådets kliniske spørgsmål.....	7
3.1.1 Kliniske spørgsmål.....	7
3.1.1.1 Klinisk spørgsmål 1	7
3.1.1.2 Klinisk spørgsmål 2	8
3.1.2 Valg af effektmål	8
3.1.2.1 Kritiske effektmål.....	9
Vigtige effektmål.....	10
3.1.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	11
3.1.3.1 Patientværdier og præferencer	11
4. Klinisk sammenligningsgrundlag	11
5. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	12
5.1 Søgning efter kliniske retningslinjer.....	12
5.2 Søgning efter primærstudier.....	12
5.3 Udvalgelse af litteratur	13
6. Kvalitetsvurdering	13
7. Databehandling og analyse	13
8. Referencer.....	15
9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
10. Versionslog.....	18



Begreber og forkortelser

DCCG:	Dansk Colorektal Cancer Gruppe
dMMR:	defekter i <i>mismatch repair</i> -systemet
EGFR:	<i>epidermal growth factor receptor</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KRC:	Kolorektalkræft
mKRC:	Metastatisk kolorektalkræft
MeSH:	<i>Medical Subject Headings</i>
MSI-H:	<i>Microsatellite instability high</i>
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per-protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet i 2020 vurderede, at det faglige grundlag for anbefalingerne i RADS' behandlingsvejledning fra 2016 var forældet og derfor ikke kunne danne grundlag for en opdateret lægemiddelrekommandation indenfor terapiområdet. Af hensyn til udarbejdelse af en ny lægemiddelrekommandation har Medicinrådets fagudvalg vedr. tyk- og endetarmskræft udarbejdet denne protokol, som skal danne grundlag for at vurdere, om den tidligere ligestilling mellem de to EGFR-hæmmere, cetuximab og panitumumab i tillæg til to-stof kemoterapi, kan gælde fremadrettet.

Hvis Medicinrådet vurderer, at de to behandlinger kan ligestilles, vil der efterfølgende blive udarbejdet et klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse for anvendelse af EGFR-hæmmerne, da lægemidlerne bliver givet med forskellig hyppighed, og administrationsomkostningerne derfor kan være forskellige. Omkostningsanalysen vil sammen med lægemiddelpriserne danne grundlag for en ny lægemiddelrekommandation.

2. Introduktion

2.1 Tyk- og endetarmskræft

Kræft i tyk- og endetarm (kolorektalkræft, herefter forkortet KRC) er en af de hyppigste kræftsygdomme i Danmark. I 2019 blev i alt 4296 diagnosticeret med KRC, heraf størstedelen med tyktarmskræft [1]. Hyppigheden stiger med alderen og ses sjældent før 40-årsalderen, og de fleste tilfælde ses først efter 60-årsalderen [1]. Femårsoverlevelsen for endetarmskræft er hhv. 66 og 69 % for mænd og kvinder, mens den for tyktarmskræft er hhv. 63 og 65 % [2,3]. Årsagen til sygdommen er ofte ukendt.

Symptomerne ved KRC manifesterer sig oftest ved ændringer i afføringsmønsteret, herunder slim og blod i afføringen, anæmi samt uforklarlige almene symptomer, heriblandt vægttab, mavesmerter og svækkelse. De uspecifikke og sene symptomer medfører, at patienter først sent i sygdomsudviklingen opsøger læge. Konsekvensen heraf er, at omkring 20-30 % af patienterne allerede har metastatisk KRC (mKRC) ved diagnositidspunktet, og yderligere 20 % udvikler mKRC indenfor fem år [4]. Overlevelsen for patienter med mKRC er forbedret i takt med introduktionen af nye målrettede behandlingsformer og mere aggressiv metastasekirurgi [5].

Identifikation af prognostiske og prædiktive mutationer i tumorevævet anvendes med henblik på at planlægge og målrette behandlingen. Derfor undersøges tumorevævet for mutationer i *epidermal growth factor receptor* (EGFR)-signaleringsvejen (K-RAS, BRAF og N-RAS-mutationer) og for defekter i *mismatch repair*-systemet (dMMR).



2.2 Behandling af metastaserende tyk- og endetarmskræft

Behandlingen af mKRC er beskrevet i kliniske retningslinjer fra Dansk Colorektal Cancer Gruppe (DCCG) fra 2018 [6]. Den overordnede behandlingstilgang er beskrevet nedenfor.

Målet med behandlingen afhænger af udbredelsen af primær tumor og metastaser samt lokation af den primære tumor, og dermed hvorvidt det vurderes muligt at opnå kirurgisk fjernelse.

1. linjebehandling

For alle patienter, hvor kirurgi i første omgang ikke er mulig, består 1. linjebehandlingen af kemoterapi, evt. i kombination med targeteret antistofbehandling, afhængig af tumorkarakteristika eller af check-point inhibitor immunterapi. Formålet med behandlingen er at forlænge patienternes liv og lindre eventuelle sygdomssymptomer samt evt. muliggøre metastasekirurgi ved tumorreduktion. I 50-60 % af tilfældene vil behandling initieres med henblik på at opnå tumorreduktion (med det formål enten at opnå kirurgisk fjernelse eller symptomlindring).

Valg af 1. linje kemoterapi eller immunterapi til patienter med mKRC, både med og uden *microsatellite instability high* (MSI-H)/dMMR, er en individuel vurdering, som afhænger af behandlingsmål, komorbiditet, almentilstand og patientpræference.

Mulighederne for behandling i 1. linje udgøres i dag af følgende kemoregimer eller - hos patienter med MSI-H/dMMR - også muligheden for immunterapi [6]:

- To-stof kemoterapi i form af **FOLFIRI** (folinsyre, fluorouracil (5-FU), irinotecan) *eller* **FOLFOX** (folinsyre, 5-FU, oxaliplatin) *eller* **CAPOX** (capecitabine, oxaliplatin)
- Tre-stof kemoterapi i form af **FOLFOXIRI** (folinsyre, 5-FU, oxaliplatin og irinotecan)
- Enkeltstof capecitabine
- Pembrolizumab.

FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX og capecitabine kan gives i kombination med targeteret antistofbehandling. Targeteret antistofbehandling kan enten være en EGFR-hæmmer (cetuximab eller panitumumab) eller angiogenesehæmmeren bevacizumab.

I 1. linje kemoterapi tillægges oftest EGFR-hæmmere til patienter, hvis tumor er K- og N-RAS- samt BRAF-wildtype, og såfremt tumor er startet i venstre side af tyktarmen. Cirka halvdelen af patienterne med mKRC er K- og N-RAS-wildtype [6,7], og en EGFR-hæmmer tillægges kemoregimet hos ca. 25 % af disse patienter.

I dansk praksis anvendes behandling med angiogenesehæmmere sædvanligvis først under 2. linjebehandling, medmindre de anvendes i kombination med capecitabine i 1. linje.

2. linjebehandling

Ved progression under eller efter endt 1. linjebehandling tilbydes patienterne videre behandlingsforløb i form af 2. og evt. 3. linjebehandling, hvis performancestatus og almentilstand tillader det.



2. linje kemoterapi afhænger af, hvad patienten fik som 1. linjebehandling. Er der givet irinotecan-baseret kemoterapi i 1. linje, tilbydes der efterfølgende oxaliplatin-baseret kemoterapi i 2. linje og omvendt.

2.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i grundlaget for klinisk ligestilling, fremgår af Tabel 3.1. Jf. afsnit 3.2 gives cetuximab og panitumumab i kombination med to-stof kemoterapi.

Tabel 3.1. Overblik over de lægemidler, der indgår i grundlaget for klinisk ligestilling

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation/ population	Administration og dosering	Virknings- mekanisme
L01FE01	Cetuximab (Erbix)	Patienter med metastatisk kolorektalkræft af RAS-wildtype, som udviser epidermale vækstfaktorreceptorer (EGFR): <ul style="list-style-type: none">I kombination med irinotecanbaseret kemoterapi.Som 1. linjebehandling i kombination med FOLFOX.Som enkeltstofbehandling til patienter, som har gennemgået en virkningsløs oxaliplatin- og irinotecan-baseret behandling og ikke tåler irinotecan.	Initialt 400 mg/m ² legems-overflade i.v. over 2 timer. Maksimal infusionshastighed 5 mg/min. Derefter 250 mg/m ² 1 gang ugentligt over 1 time. Maksimal infusionshastighed er 10 mg/min.	EGFR-hæmmer
L01FE02	Panitumumab (Vectibix)	Voksne patienter med metastatisk kolorektalkræft af RAS-wildtype: <ul style="list-style-type: none">Som 1. linjebehandling i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI.Som 2. linjebehandling i kombination med FOLFIRI til patienter, der har fået 1. linjebehandling med fluorpyrimidin-baseret kemoterapi (bortset fra irinotecan).Som monoterapi, når kemoterapiregimer, der indeholder fluorpyrimidin, oxaliplatin og irinotecan, har fejlet.	6 mg/kg som i.v.-infusion over 1 time 1 gang hver 2. uge.	EGFR-hæmmer



3. Ligestilling af EGFR-hæmmere

Der er ikke godkendt nye EGFR-hæmmere eller indikationsudvidelser til 1. linjebehandling siden evidensgennemgangen i RADS-regi blev udarbejdet i 2016. Derfor er tilgangen i denne protokol, at den litteratursøgning opdateres, som er foretaget i RADS' baggrundsnotat om EGFR-hæmmerne som tillægsbehandling [7]. Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vil derefter screene den nye litteratur og kun gennemgå evidensen, hvis der er fremkommet afgørende nye studier med evidens af væsentlig betydning for ligestillingen.

Fremgangsmåde ved ingen nye afgørende studier: Er der ikke fremkommet afgørende nye studier, vurderer fagudvalget, at det nuværende baggrundsnotat er tidssvarende, og den indbyrdes placering af lægemidlerne kan videreføres til Medicinrådets grundlag for klinisk ligestilling mellem EGFR-hæmmerne.

Fremgangsmåde ved nye afgørende studier: Hvis fagudvalget vurderer, at der er kommet afgørende nye studier, vil Medicinrådet bruge kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til patientgruppen. De kliniske spørgsmål er beskrevet nedenfor i afsnit 4.1.

3.1 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer) og af effektmålene.

3.1.1 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål fremgår af nedenstående. Indledningsvist gør fagudvalget opmærksomt på, at indførslen af pembrolizumab i 1. linje til patienter med MSI-H/dMMR er ny, hvorfor det ikke forventes, at der er et evidensgrundlag for behandling i 2. linje efter pembrolizumab. Indtil der er data på området, forventer fagudvalget, at den tidligere standardbehandling med kemoterapi i 1. linje vil forskydes til 2. linje efter pembrolizumab. Resultatet fra klinisk spørgsmål 1 forventes derfor at kunne overføres til klinisk spørgsmål 2.

3.1.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydnende forskelle på behandling med de EGFR-hæmmere, som gives i kombination med to-stof kemoterapi, til patienter med metastaserende kolorektalkræft, der skal have behandling i 1. linje?

Population

Behandlingsnaive patienter med metastatisk kolorektalkræft, som er RASwt og har venstresidig tumor.



Interventioner

- Cetuximab
- Panitumumab

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2

3.1.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på behandling med de EGFR-hæmmere, som gives i kombination med to-stof kemoterapi, til patienter med metastaserende kolorektalkræft, der skal have behandling i 2. linje efter pembrolizumab?

Population

Patienter med metastatisk kolorektalkræft, som er RASwt, har venstresidig tumor, har MSI-H/dMMR og har modtaget behandling med pembrolizumab i 1. linje.

Interventioner

- Cetuximab
- Panitumumab

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2

3.1.2 Valg af effektmål

Medicinerådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bliver bedst belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 4.1.



Tabel 4.1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
OS	Kritisk	Median OS	3 måneder
		Andel, som er i live efter 12 og 24 måneder	10 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30	10 point
PFS	Vigtigt	Median PFS	3 måneder
		Andel, som er progressionsfri efter 12 og 24 måneder	10 %-point
Bivirkninger	Vigtigt	Andel af patienter, der får én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	5 %-point
		Kvalitativ gennemgang	

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I grundlaget for klinisk ligestilling inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

3.1.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv, og fagudvalget vurderer derfor, at OS er et kritisk effektmål. I denne sammenhæng vurderer fagudvalget, at det er relevant at se på både median OS samt overlevelseshraten ved 12 og 24 måneder.

Median overlevelse

Jf. evidensgennemgangen i RADS' baggrundsnotat, blev der fundet mediane overlevelser på mellem 23-29 måneder for tillæg af en EGFR-hæmmer til FOLFIRI [7]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på 3 måneder i median overlevelse er klinisk relevant.



Overlevelsesraten

Fagudvalget ønsker samtidig at se på andelen, som er i live ved 12 og 24 måneder. Andelen i live ved 24 måneder belyser, om en gruppe af patienter opnår længerevarende effekt af behandlingen, der ligger væsentlig ud over den mediane overlevelse for patientgruppen som helhed. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point er klinisk relevant.

Livskvalitet

Bevarelse af livskvalitet, trods alvorlig kræftsygdom, er et væsentligt helbredsrelateret mål for den enkelte patient, hvorfor fagudvalget anser effektmålet som kritisk.

Livskvalitet kan for kræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter.

Fagudvalget ønsker at vurdere livskvalitet baseret på følgende instrument: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30). EORTC QLQ-C30 består af fem funktionskalaer, tre symptomskalaer og en global helbredsstatus. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionskalaer repræsenterer et højt 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 livskvaliteten er defineret som 5-10 point på den globale skala, mens en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [15].

Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som en gennemsnitlig ændring på 10 point fra baseline, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring. Hvis der ikke foreligger data på EORTC QLQ-C30, vil fagudvalget i stedet se på andre data for livskvalitet. Fagudvalget vil i det tilfælde vurdere data for livskvalitet narrativt.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

PFS er en relevant markør i onkologiske studier, som kan bruges til at sige noget om, hvorvidt en aktuell behandling kan bremse progression af sygdommen.

I vurderingen af en 1. linjebehandling finder fagudvalget, at resultaterne for PFS ikke påvirkes af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger, i modsætning til OS. PFS påvirkes derfor ikke i kliniske studier, hvor det er tilladt at foretage overkrydsning til anden aktiv behandling. PFS er defineret som tiden fra behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) v1.1 [8] eller dødsfald.

Udgangspunkt for vurderingen af PFS er en median PFS på 10-11 måneder hos patienter behandlet med kemoterapi i 1. linje [7]. Baseret på dette finder fagudvalget, at en forskel på mindst 3 måneder i median PFS og en forskel på 10 %-point i PFS-rate ved 12 og 24 måneder er en klinisk relevant forskel.



Bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at der for denne patientgruppe er nogen grad af tolerance for bivirkninger, og bivirkningerne har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling. Derfor vurderer fagudvalget, at effektmålet er vigtigt for vurderingen. Hvis der ikke findes opgørelser over bivirkninger, vil Medicinrådet anvende opgørelser over uønskede hændelser.

Fagudvalget ønsker data for bivirkninger på nedenstående måleenheder:

Andel, der oplever bivirkninger

Forskellen i forekomsten af bivirkninger grad 3-4 forventes at være et udtryk for forskellen i alvorlig toksicitet mellem lægemidlerne. Fagudvalget vurderer, at mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point, som følge af en vis tolerance blandt patienterne.

Kvalitativ gennemgang

Fagudvalget vil gennemgå bivirkningsprofilerne for henholdsvis cetuximab og panitumumab for at vurdere, om der er klinisk relevant forskel på alvorlighed, håndterbarhed og reversibilitet.

3.1.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i grundlaget ved en fortsat klinisk ligestilling.

3.1.3.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer ved en ligestilling af behandlingerne.

Medicinrådet søger ikke efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling indenfor terapiområdet. Medicinrådet vurderer, at evidensen for patientværdier og præferencer indenfor dette behandlingsområde er sparsom. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

4. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der ligestilles i grundlaget. Det kliniske sammenligningsgrundlag vil være grundlaget for en evt. omkostningsanalyse.



5. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinerådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinerådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder. Det er det kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICOs), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

5.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Medicinerådet forventer ikke, at der foreligger opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrører de kliniske spørgsmål, da de kliniske spørgsmål defineret i denne protokol er meget specifikke og ikke forventes at kunne genfindes i kliniske retningslinjer, vil en søgning efter retningslinjer ikke indgå. Derfor søger Medicinerådet ikke efter kliniske retningslinjer.

5.2 Søgning efter primærstudier

Medicinerådet vil opdatere litteratursøgningen på randomiserede kliniske studier fra RADS' baggrundsnotat fra 2016. Medicinerådet vil søge efter primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Primærartikler		X	X	X

Medicinerådet inkluderer stoffernes generiske navne cetuximab og panitumumab i søgningen sammen med deres handelsnavne: Vectibix og Erbitux. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderer Medicinerådet disse i søgningen, ligesom Medicinerådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data¹. Medicinerådet kan overveje at inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



5.3 Udvalgelse af litteratur

Medicinerådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r).

Medicinerådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål:

- Randomiserede kontrollerede studier.

Medicinerådet vil ekskludere følgende publikationstyper ved litteraturgennemgangen:

- Observationelle studier
- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske (narrative) reviews
- Abstracts, editorials og letters mv.
- Single-arm-studier.

To personer gennemgår uafhængigt af hinanden den opdaterede litteratursøgning. Fagudvalget tager derefter stilling til, om der er fremkommet nye artikler af afgørende betydning for valg mellem lægemidlerne.

Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurdere, hvorvidt de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinerådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldtekstniveau.

6. Kvalitetsvurdering

Den samlede evidens kvalitet af de inkluderede randomiserede kontrollerede studier vurderes vha. GRADE.

7. Databehandling og analyse

Hvis fagudvalget vurderer, at der er kommet afgørende nye studier, vil to personer ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinerådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinerådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis



det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinrådets behandlingsvejledninger samt tilsvarende dokumenter angående klinisk ligestilling af lægemidler indenfor et bestemt terapiområde er beskrevet mere detaljeret på Medicinrådets hjemmeside under [Metoder](#).



8. Referencer

1. Danish Colorectal Cancer Group (DCCG). Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm, National årsrapport 2019. 2019.
2. Statistik om endetarmskræft og analkræft - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 18. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/endetarmskraeft-rektumcancer/statistik-endetarmskraeft/>
3. Statistik om kræft i tyktarmen - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 18. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/tyktarmskraeft-coloncancer/statistik-tyktarmskraeft/>
4. Dreier Christensen T, Andreas Palshof J, Ole Larsen F, Svenstrup Poulsen T, Høgdall E, Pfeiffer P, et al. Associations between primary tumor RAS, BRAF and PIK3CA mutation status and metastatic site in patients with chemo-resistant metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57(8):1–6.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer special articles *Annals of Oncology*. *Ann Oncol*. 2016;27:1386–422.
6. Qvortrup C, Østerlind K, Nørgård L, Skuladottir H, Pfeiffer P. DCCG'S nationale retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektalcancer: Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer. 2018;(version 4).
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for medicinsk 1. og 2. linjebehandling af patienter med metastaserende kolorektalkræft. 2016.
8. 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* [internet]. 2009 [citeret 13. december 2017];45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lone Nørgård Petersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
René Krøjgaard Olesen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Anders Kindberg Boysen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Torben Frøstrup Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Simon Reiter <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Jacob Hagen Vasehus Schou <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
David Peick Sonne <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Line Schmidt Targaard <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Colorectal Cancer Gruppe
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Anita Grant <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Jette Lyngholm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	19. oktober 2022	Godkendt af Medicinrådet