

## Effekten af anvendelsen af en genetisk test for livstidsrisiko for prostatakræft på diagnostik af prostatakræft i almen praksis

### Projektets baggrund

Prostatakræft er den hyppigste kræftform blandt mænd i Danmark, men hos ca. 90 % af de mænd, som udvikler prostatakræft, er kræften ikke aggressiv og udvikler sig så langsomt, at den ikke får prognostisk betydning. Den aldersspecifikke kræftdødelighed er nogenlunde uændret, mens hyppigheden af prostatakræft har været stærkt stigende, hvilket primært skyldes, at et stigende antal mænd får målt PSA.

Prostatakræft er en af de mest arvelige kræftformer. Risikoen for at udvikle prostatakræft stiger med antallet af slægtninge, der har sygdommen. Har en mand således 2 nære slægtninge, der har udviklet prostatakræft, har han ca. 33 % risiko for selv at udvikle prostatakræft på et tidspunkt (1). Ca. 1 % af alle mænd har denne risikoprofil. Det anbefales i de Nationale Kliniske Retningslinjer (Sundhedsstyrelsen), at mænd med denne risikoprofil PSA-screenes for prostatakræft. På trods af disse retningslinjer fik ca. 5% af den mandlige population i 2006 målt PSA og ca. halvdelen heraf er gentagne prøver og således i vid udstrækning udtryk for opportunistisk screening. Ca. 20% af disse prøver har forhøjet PSA (grænseværdi: 4,0 mikromol/l), hvilket giver anledning til videre udredning i form af en biopsi, hvor der hos ca. 1/3 påvises kræft (2). I screeningspopulationer er det estimeret at der skal screenes 300-1500 mænd og behandles 12-48 for at forhindre 1 dødsfald over en ca. 10 års periode. Behandlingen omfatter kirurgi, strålebehandling og hormonbehandling og er forbundet med betydelige bivirkninger i form af især impotens og urininkontinens (3-5).

Generel screening med PSA-tests anbefales derfor ikke, især fordi det ikke hidtil har været muligt at differentiere mellem høj- og lavrisiko på anden vis end ud fra familiær disposition (6). Konsekvensen er belastninger på både patientniveau og i sundhedsvæsenet (7).

### Test for livstidsrisiko for prostatakræft

Med genteknologier er det muligt at beregne en individuel livstidsrisiko for prostatakræft som forventes at kunne målrette brugen af gentagne PSA-tests i almen praksis. Det gøres ved at teste for variationer i SNPs (single-nucleotide polymorphisms). Det anslås, at de nuværende ca. 40 kendte SNPs for prostatakræft kan forklare 25% af den familiære risiko for udvikling af prostatakræft. Genetiske tests for disse SNPs viser, at top 10% og top 1% af befolkningen har henholdsvis 2.4- og 4.1-gange højere risiko for prostatakræft end gennemsnitspopulationen (8). Der er påvist visse etniske forskelle, hvorfor vi vil begrænse dette studie til mænd af europæisk oprindelse, som også er den etniske gruppe, der er mest velundersøgt.

I 2013 gennemførte vi en cluster-randomiseret, kontrolleret multipraksisundersøgelse med henblik på at vurdere effekten af, at almen praksis kunne tilbyde mænd en SNPs test (gentest). Hypotesen var, at kendskabet til livstidsrisikoen for prostatakræft vil reducere antallet af fremtidige PSA målinger. Ved normal livstidsrisiko anbefales mændene ikke i fremtiden at få foretaget PSA-screening med forventet reduktion i fremtidig PSA måling. Omvendt forventes en høj livstidsrisiko at skabe en øget brug af PSA måling. De første analyser tyder på, at PSA målinger påvirkes som antaget. Vi ønsker nu at undersøge hvilken betydning tilbuddet om og kendskabet til livstidsrisikoen for prostatakræft har på længere sigt målt på antallet af PSA-tests, biopsier og prostatakræft diagnoser (PCa).

## Formål

Formålet med studiet er, hos mænd der i almen praksis får målt en normal PSA at:

- I. - vurdere om *indførelsen af tilbud* i almen praksis om gentest for livstidsrisiko for prostatakraft medfører reduceret anvendelse af fremtidig PSA-tests og efterfølgende udredning og behandling.
- II. - undersøge, hvordan *information* om livstidsrisiko for prostatakraft påvirker patientens selvvalgte adfærd i sundhedsvæsenet.
- III. - undersøge sammenhængen imellem livstidsrisiko for PC og antal tilfælde af PC i forskellige risikogrupper, antal positive biopsier i disse samt aggressivitet af sygdom i relation til risiko.

## Outcome

Undersøgelsens primære outcome (se figur 1) er follow-up PSA-test inden for en 2 årig periode (formål I).

Undersøgelsens sekundære outcome er forhøjet PSA-test og efterfølgende prostatabiopsi.

For formål II er outcome follow-up PSA test, forhøjede PSA-test og efterfølgende biopsier. Desuden registreres PCA diagnoser (herunder også tumor karakteristika, fx Gleason score, TNM stadie) og konsultation i urologisk afdeling (se illustration figur 1).

## Design og population

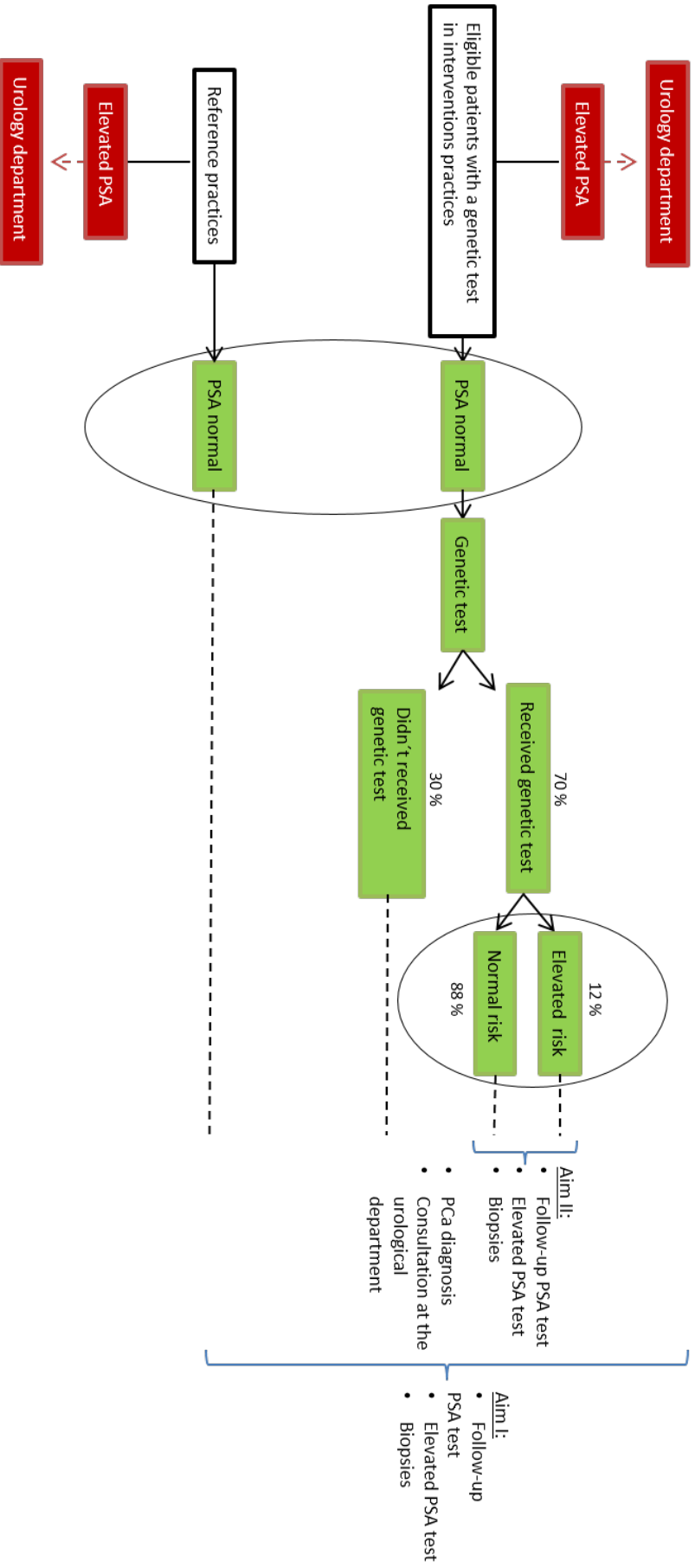
Der anvendes et kvasi-eksperimentelt design med en ikke-ækvivalent referencegruppe. Interventionsgruppen består af patienter i interventionspraksis, mens referencegruppen består af patienter fra alle andre ikke-interventionspraksis i Region Midtjylland.

De lægepraksis, som i 2012 var tilknyttet Århus Universitetshospital, blev inviteret til studiet og de der ønskede at deltage, blev randomiseret til enten interventionsgruppe eller kontrolgruppe. I 2013 og 2014 bestod interventionsgruppen således af 71 praksis og kontrolgruppen af 73 praksis.

Denne gang inviteres alle interventionspraksis atter til studiet. I perioden fra 2014-16 er 8 praksis i interventionsgruppen ophørt (figur 2). Endvidere inviterer vi også alle kontrolpraksis til at indgå som interventionspraksis. Formålet er at øge studiepopulationen og inklusionshastigheden af patienter med gentest.

I Region Midtjylland er der i 2016 ca. 430 almen praksis hvilke fratrukket interventionspraksis udgør referencegruppen (figur 2).

Study population & outcome



Figur 1

## Formål I:

Studiepopulationen omfatter mænd, der indgår fra studiestart oktober 2016. Gentest indsamlet i 2013-14 indgår ikke idet vi ønsker at vurdere effekten af en ny inklusionsprocess skabt på baggrund af erfaringerne fra ProCaRis I. Patienterne inkluderes nu ved at lægerne aktivt skal fravælge gentesten og ikke som i ProCaRis I, hvor den aktivt skulle tilvælges.

## Formål II:

Studiepopulationen vil omfatte mænd inkluderet i såvel studieperioden 2013-14 (ProCaRis I) som i perioden med studiestart fra oktober 2016 (ProCaRis II), idet mændene der har fået foretaget en gentest i de to undersøgelses perioder ikke antages at adskille sig fra hinanden.

## Formål III:

Vi ønsker at vurdere PSA-niveauer i de forskellige livstidsrisikogrupper. Desuden analysere antal biopsitagninger samt positive biopsier i disse grupper. Herunder undersøge aggressivitets markører, såsom Gleason score, TNM status og biomarkører i prøverne. Dette skal afdække sensitivitet og specificitet af forskellige livstidsrisiko cut-off niveauer, evt i kombination med PSA og andre biomarkører.

## Intervention

Patienter mellem 18 og 80 år, der i konsultationen sammen med egen læge beslutter at få taget en PSA-test, inviteres til studiet. Mændene ekskluderes hvis de opfylder mindst et af følgende kriterier: afhængig af tolk for at forstå dansk, øst-asiatisk og afro-amerikansk afstamning, tidligere diagnosticeret med en kræftsygdom, tidligere haft et aldersspecifikt forhøjet PSA-niveau, aktuel og akut sygdom i prostata eller blære, fx infektion og urinretention. Den mundtlige og skriftlige information om projektet gives af egen læge. Patienten skal samtykke inden blodprøven til projektet tages. Hvis patienten ønsker betænkningstid i forhold til projektdeltagelse, udsættes gen-testen mens PSA-testen tages efter vanlig procedure.

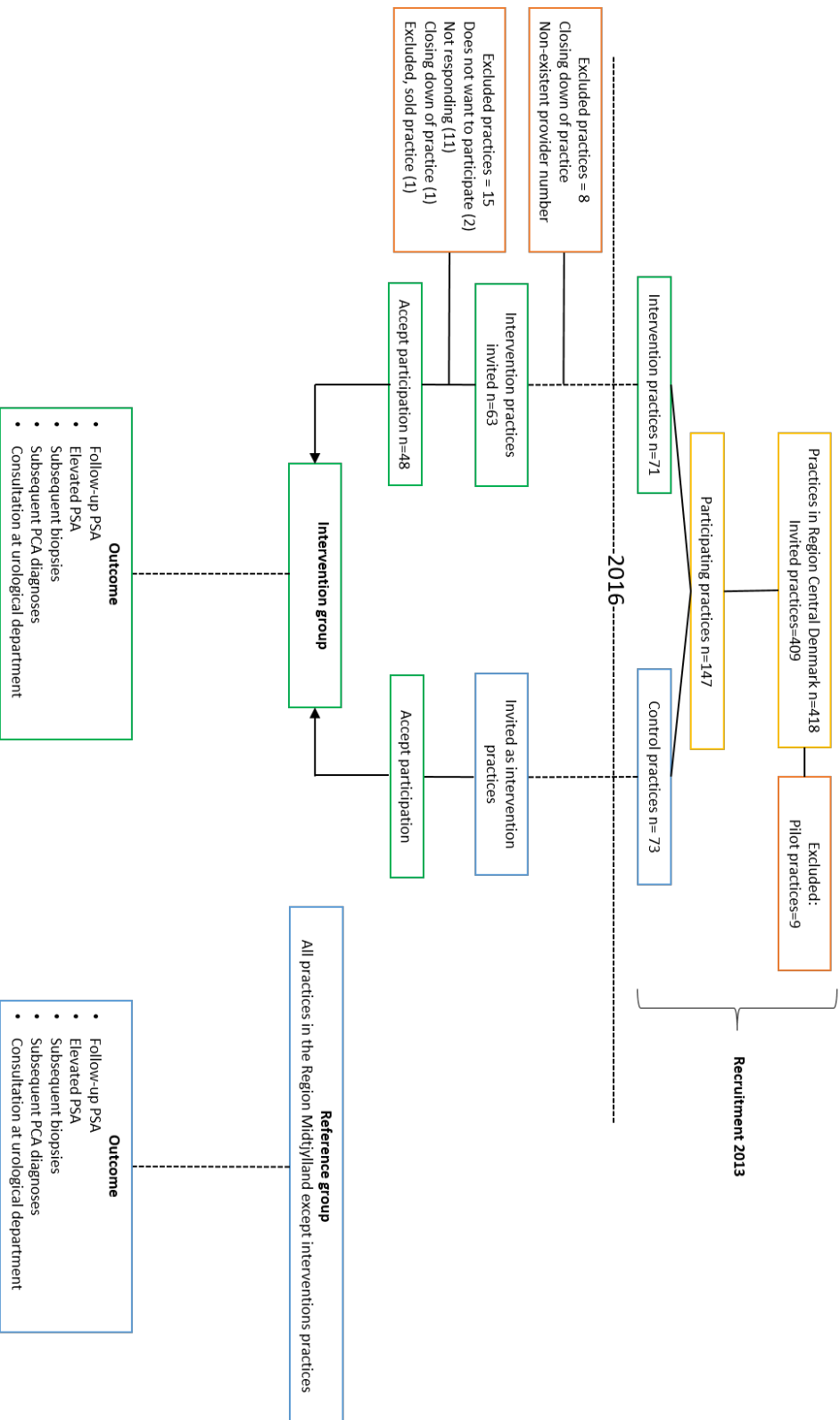
Der ydes intet vederlag til deltagende patienter i studiet.

Gentesten benyttes til beregning af livstidsrisikoen for prostatakræft. Prøven indsendes til Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA), og efter ca. 4–6 uger vil patienten blive kontaktet af egen læge om resultatet (se figur 3). Det forventes at ca. 10 % i dette studie har en høj og 90 % en normal livstidsrisiko (9).

Information om PSA-tests vil blive indhentet fra LABKA(10). Information om patienterne i almen praksis indsamles i et WebReq modul og sendes til Forskningsenheden for Almen Praksis løbende. Derudover indsamles data fra Sygesikringsregisteret. Dataudveksling af MOMA tests og PSA-tests vil ske løbende mellem Forskningsenheden for Almen Praksis og Molekylær Medicinsk Afdeling. Vi benytter os af et sikkert upload af data via et certificeret site. Krypteringen er RSA (2048 Bits). Information om biopsier, operationer og diagnostik af prostatakræft vil blive indsamlet via LPR, CAR og patobanken.

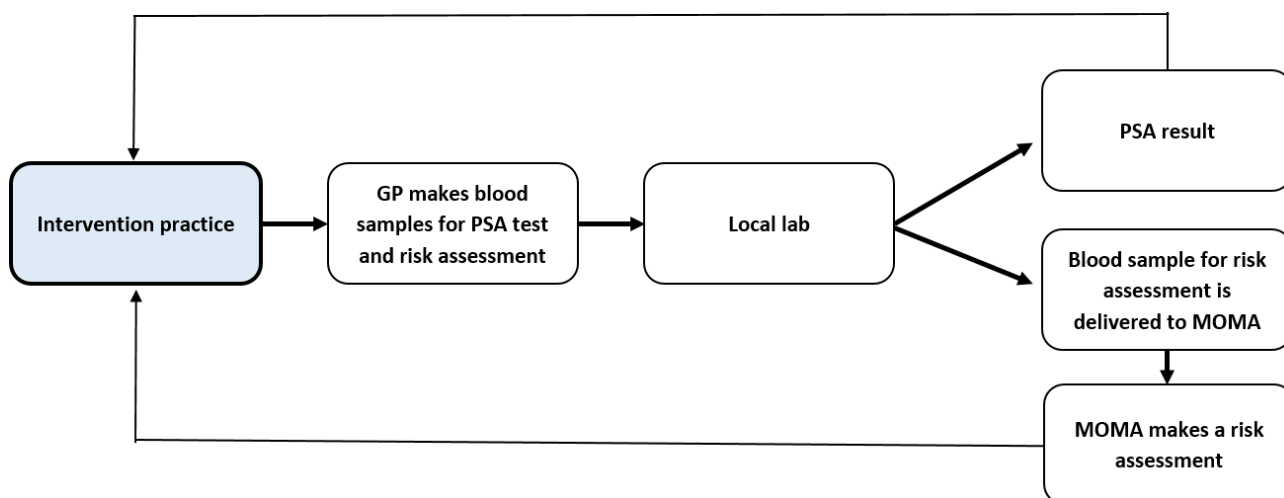
På Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA) vil håndteringen af blodprøven samt personoplysninger ske i overensstemmelse med lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven. Prøver, der indsamles i forbindelse med dette projekt, vil blive opbevaret i en forskningsbiobank på MOMA. Personoplysninger og informationer fra undersøgelsen og blodprøver behandles i henhold til den europæiske databeskyttelseslovgivning på MOMA. Identitet og andre oplysninger, som indsamles under undersøgelsen, behandles fortroligt. Hvis patienten trækker sit samtykke tilbage, indsamles der ikke yderligere data.

### Recruitment model 2017



Figur 2

Figur 3



## Analyse

Virksomheden af at indføre en gentest for livstidsrisiko for prostatakræft i almen praksis vil blive undersøgt ved Intention-to-treat-analyse og i henhold til principperne herfor (11) hvor alle patienter i interventionsgruppen indgår i dataanalysen.

Effekten af at få oplyst sin livstidsrisiko vil blive vurderet ved at sammenligne gruppen af mænd med forhøjet livstidsrisiko og mænd med normal livstidsrisiko på både primære og sekundære outcome.

Alle data tilgængelige i LABKA laboratorie database og i EPJ samt i patobanken vil blive anvendt til at vurdere kombinationer af gentest og biomarkører, evt i kombination med nye markører der appliceres på materialet. Startificerede livstidsrisiko patient grupper vil blive analyseret ift ovennævnte variable herunder PSA, kombinationer af alle data (big data) samt patologi og kliniske oplysninger fra imaging procedurer såsom TNM status.

Der vil senere blive udviklet detaljerede analysemodeller for projektet.

## Styrkeberegning

Baseret på studiet fra 2013 (ProCaRis I), har vi kunnet beregne de forventede effekter, afhængig af hvor komplet inklusionsprocessen er. I ProCaRis I fik 30 % af mændene med normal PSA test foretaget en gentest. Antagelsen i dette studie er at 70 % vil få gentesten, vurderet på baggrund af ændringen i inklusionsprocessen, der indebærer at lægerne denne gang aktivt skal fravælge gentesten.

Alle beregninger er baseret på en en-sidet-hypotesetest, med alpha på 0.05 og en styrke på 80%.

### Formål I

Konsekvenserne for styrkeberegningen af formål I er vist i tabel 1. Beregningen er baseret på, at referencegruppen og interventionsgruppen er ens ved baseline (41 % får en follow-up PSA). Vores antagelse er, at 70% får foretaget gentesten i interventionsgruppen. Vi inkluderer cirka 12,5 % af alle praksis i Region

Midtjylland som interventionspraksis, hvilket resulterer i forholdet 12,5 vs. 87,5 mellem interventions- og referencegruppe.

**Tabel 1.** Det nødvendige antal patienter der skal indgå i hhv. interventionsgruppen og referencegruppen, fordelt på hvert outcome (formål I)

	Outcome			
	Follow-up PSA	Forhøjet PSA	Biopsi	PCa
<b>Interventions gruppe (12.5%)*</b>	229	6147	5537	16781
<b>Reference gruppe (87.5%)*</b>	1603	43029	38759	117467
<b>Starting point</b>				
ICC <sup>1</sup>	0.02	0.005	0.0025	0.001
% reference	41.0	3.1	2.5	0.8
% intervention	32.0	2.4	1.9	0.6
Difference	9.0	0.7	0.5	0.2

\* Baseret på antallet af interventionspraksis versus det samlede antal praksis i Midtjylland

Antager vi, at 70% får foretaget gentesten, vil det kræve 229 patienter med en normal PSA-test ved inklusion i interventionsgruppen og 1603 patienter med en normal PSA-test ved inklusion i referencegruppen, for at påvise en forskel svarende til den vi fandt i ProCaRis I (9,0 % (41%-32%)).

Afhængig af antallet af patienter, der årligt inkluderes, kan der opstilles forskellige antagelser om, hvor længe projektet skal forløbe afhængig af det enkelte outcome mål, hvilket fremgår af tabel 2. Eksempelvis vil det med en årlig inklusion på 1000 patienter tage 0.2 år at indsamle et tilstrækkeligt antal follow-up PSA tests til at vurdere, om indførelsen en gentest for livstidsrisiko for prostatakræft vil medføre reduceret anvendelse af fremtidig PSA-tests.

**Tabel 2.** Viser det antal år, projektet skal forløbe, for at kunne undersøge outcome i formål I, baseret på forskellige scenarier om inklusionshastighed af patienter.

Antal inkluderede patienter pr. år	Outcome			
	Follow-up PSA	Forhøjet PSA	Biopsi	PCa
<b>1000</b>	0.2	6.1	5.5	16.8
<b>1500</b>	0.2	4.1	3.7	11.2
<b>2000</b>	0.1	3.1	2.8	8.4

<sup>1</sup> The intraclass correlation (ICC) coefficient is an indication of the clustering of patients within practices and the level is based on follow-up PSA tests in ProCaRis I.

We expect a lower ICC for elevated PSA tests, biopsies, and PCa diagnoses, because the relative influence of other factors than the general practice will become larger.

We expect a 20% relativ reduction for the number of follow-up PSA tests (41% vs 32%). We expect out that out of the follow-up PSA tests, 8% will be elevated (3.1% vs 2.4%). Those 8% will receive in 80% of the cases a biopsy (2.5% vs 1.9%), and out of the biopsies, 33.3% will get a PCa diagnoses (0.8% vs 0.6%).

**Formål II**

Konsekvenserne for styrkeberegningen for formål II er vist i tabel 3.

**Tabel 3.** Det nødvendige antal patienter der skal indgå i hhv. interventionsgruppen og referencegruppen, fordelt på hvert outcome (formål II)

	Outcome			
	Follow-up PSA	Forhøjet PSA	Biopsi	PCa
<b>Forhøjet livstidsrisiko (12.5%)*</b>	7	199	244	709
<b>Normal livstidsrisiko (87.5%)*</b>	49	1393	1708	4963
<b>Total</b>	56	1592	1952	5672
<b>Starting point</b>				
ICC	0.02	0.005	0.0025	0.001
% I høj risikogruppe	21.6	1.5	1.2	0.4
% I normal risikogruppe	76.6	5.7	4.5	1.5
Difference	55.0	4.2	3.3	1.1

\*Baseret på resultater fra ProCaRis I, har ca. 12,5 % af patienterne, der har fået udført en genetisk test en forhøjet livstidsrisiko og ca. 87,5 % har en normal livstidsrisiko.

**Tabel 3** viser, for hvert outcome, antallet af patienter som skal have foretaget en genetisk test, for at kunne påvise en signifikant forskel. Som eksempel skal 56 patienter (med gentest), inden for en 2-årig periode, have foretaget en follow-up PSA test, for at kunne påvise en signifikant forskel i de to grupper.

Den forventede forskel i fordelingen af gentagne PSA test (21.6% vs. 76.6 %) er baseret på fund i ProCaRis I. For de andre resultater, er der anvendt de samme forudsætninger som i ProCaRis I (8% af PSA test er forhøjet, 80% af dem får en biopsi, og 33,3 % af biopsierne resulterer i en PCA diagnose). Afhængig af antallet af patienter som modtager en genetisk test, kan der opstilles forskellige antagelser om hvor længe projektet skal forløbe afhængig af det enkelte outcome mål, hvilket fremgår af tabel 4a.

I 2013 og 2014 fik 1074 mænd foretaget en gentest. Inkluderet de 1074 gentest i analyserne, vil det, for at kunne undersøge forskellen i forhøjede PSA test i de to grupper, tage 0.5 år at indsamle et tilstrækkeligt antal gentest, hvis der årligt indrulleres 1000 patienter (tabel 4a). På samme vis viser tabellen, hvor mange år projektet skal forløbe fordelt på de øvrige outcome.

**Tabel 4a.** viser det påkrævede antal år, som projektet skal forløbe for hvert outcome, baseret på forskellige scenarier om inklusionshastighed af patienter (inklusive 1074 patienter fra ProCaRis I).

Antal inkluderede patienter pr. år	Outcome			
	Follow-up PSA	Forhøjet PSA	Biopsi	PCa
<b>1000</b>	0.0	0.5	0.9	4.6
<b>1500</b>	0.0	0.3	0.6	3.1
<b>2000</b>	0.0	0.3	0.4	2.3



Eftersom beregningerne er foretaget med antagelsen om, at 70 % af mændene får foretaget en gentest, vil antallet af nødvendige projektår kunne variere afhængig af hvor stor en andel lægerne inkluderer.

## Etiske aspekter

Projektet er godkendt af den regionale videnskabsetiske komité (Sagsnr. 1-10-72-43-12), og Datatilsynet (J.nr. 2016-41-4866). Projektet er anmeldt til ClinicalTrial.gov og godkendelse er under proces.

PSA måles ved indgang til projektet. De der har forhøjet PSA-niveau uanset gentestens resultat vil blive henvist til Urologisk afdeling. Patienter med normalt PSA-niveau og høj livstidsrisiko vil blive fulgt i almen praksis, med anbefaling om en årlig PSA test. Patienter med normalt PSA-niveau og lav livstidsrisiko, vil blive frarådet PSA.

Da der ikke er indført generel screening for prostatakræft i Danmark, vil der være nogle patienter som udvikler prostatakræft, der kunne være detekteret med PSA.

Blodprøveafgivning og dataindsamling foregår udelukkende efter forudgående skriftlig og mundtlig information fra den projektdeltagende læge og med patientens samtykke. Gentesten tages i samme ombæring som blodprøven til PSA-testen. Patienten informeres af lægen efter vanlig praksis om, at blodprøvetagning generelt kan indebære forbigående ubehag og en minimal risiko for infektion. Det kan være forbundet med forbigående psykisk ubehag for patienter at få information om at tilhøre gruppen af patienter i høj risiko for at udvikle prostatakræft. Dette forsøges opvejet ved at patienter i høj risiko vil blive tilbudt et systematisk screeningsprogram så en eventuel cancer kan opdages.

## Perspektiver

Det forventes at projektet vil kunne begrænse overdiagnostik og behandling med bivirkninger. Testen er den første gentest afprøvet i klinisk praksis i Danmark. De erfaringer afprøvningen med gentesten medfører, forventes også at kunne implementeres på andre kliniske områder.

## Samarbejde

Studiet finder sted i tæt og dagligt samarbejde imellem professor Peter Vedsted, Center for Forskning i Cancerdiagnostik i Praksis, professor Flemming Bro, Forskningsenheden for Almen Praksis, AU, og med professor Torben Ørntoft samt professor Karina Dalsgaard Sørensen ved Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA), Aarhus Universitetshospital (AUH). Cand.scient.san AnnBritt Brandi Krog er daglig projektleder på projektets del der vedrører almen praksis, og står for datahåndtering og kommunikation med almen praksis. Endvidere involverer studiet et samarbejde med postdoc Jan Koetsenruijter som arbejder på analyser af data fra projektperioden 2013 og 2014. MOMA har ansat 1 fuldtids bioanalytiker på projektet, som udfører gentesten under daglig ledelse af Prof. Karina Dalsgaard Sørensen. MOMAs prostata gruppe (8 akademikere) vil stå for analyse af de kliniske data der ligger ud over antallet af PSA tests.

## Finansiering

Studiet er finansieret af en bevilling fra Velux-fonden, som er givet til Prof. Torben Ørntoft og Prof. Karina Dalsgaard Sørensen ved MOMA, og er en mindre del af et større PC projekt. Karina Dalsgaard har også fået en bevilling fra KB Knæk Cancer til dette og et relateret projekt, hvor livstidsrisikotesten afprøves. Den del af studiet der vedrører almen praksis, er fra Kvalitets- og Efteruddannelsesudvalget, Region Midtjylland,

blevet bevilget kr. 251.000 til honorering til praktiserende læger for deltagelse i studiet, overført fra projektperioden 2013.

Der ansøges hos Kvalitets- og Efteruddannelsesudvalget, Region Midtjylland, med ansøgningsfrist 9. marts 2017, om bevilling af tilskud til udgift ifm. tilpasning af elektronisk forskningsmodul til datafangst, anvendt af de praktiserende læger. Der søges om bevilling af tilskud til lønomkostninger til projektleder for projektstyring, drift af projektet, håndtering af månedlig indhentning af data samt formidling af nyhedsbreve til lægerne i projektperioden, herunder mulighed for at lægerne kan kontakte projektlederen under projektperioden med projektrelaterede spørgsmål. Projektlederen vil primo 2017 stå for udvidelse af studiet hvor kontrolgruppen fra 2013 studiet tilbydes inklusion i interventionsgruppen.

## Tidsplan

2016:

- Opstart samt tilretning af WebReq-modul (elektronisk forskningsmodul til datafangst).
- Udvikling af formidlingsmetode og formidlingsmateriale samt genåbning af gamle svarmetoder.
- Pilotstudie i almen praksis.
- Opstart af interventionerne i almen praksis

2017:

- Invitere alle kontrolpraksis til at indgå som interventionspraksis.
- Indlevering af data på månedlig basis
- Udsende nyhedsbreve kvartalsvis
- Honorering af læger halvårligt (januar/juni)
- 1-års follow-up data i almen praksis på PSA-målinger og livstidsrisiko tests i gruppen af mænd der har testet deres livstidsrisiko for prostatakraft.

2018:

- Indlevering af data på månedlig basis
- Udsende nyhedsbreve kvartalsvis
- Honorering af læger halvårligt (januar/juni)
- Afslutning af projektet

2019:

- 2 -års follow-up data i almen praksis på PSA-målinger, livstidsrisiko tests og biopsier i gruppen af mænd der har testet deres livstidsrisiko for prostatakraft.

2020 →:

- Opgørelse og analyser på øvrige outcome.

## Publikationsplan og forfatterskab

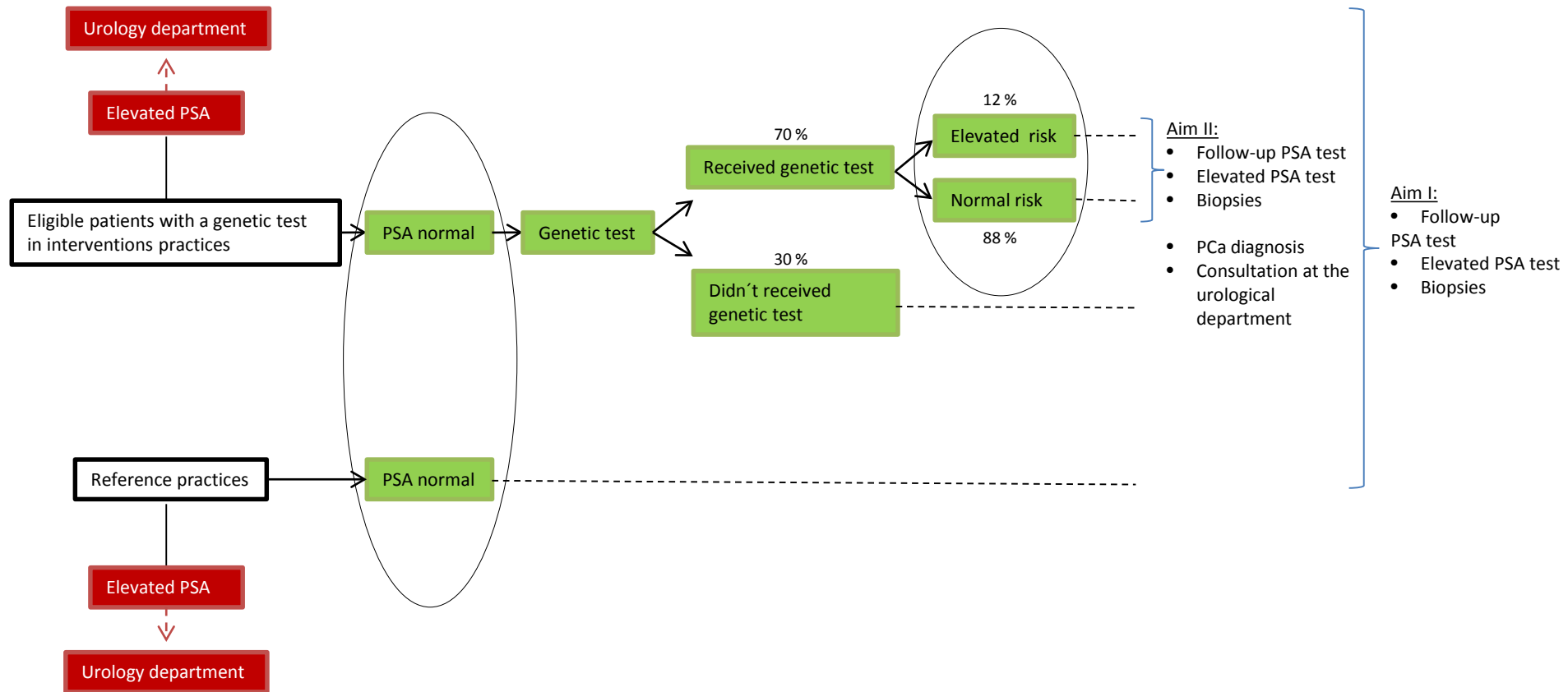
Vi forventer at projektet leder til flere fælles publikationer.

1. En publikation som beskriver forbruget af PSA tests i ProCaRis I studiet. Jan/FE arbejder aktuelt på disse data og foreslås som førsteforfatter på dette arbejde. Sidsteforfatterskabet deles mellem MOMA (Karina/Torben) og FE (Flemming/Peter). På tryk skrives FEs navne først og sidst i rækken af seniore forfattere. FMFMFMF (Forfatterrække: FE<sup>#</sup>, MOMA<sup>#</sup>, ....øvrige forfattere....,MOMA<sup>\*</sup>, FE<sup>\*</sup>), hvor # betyder "shared first-authors" og \* betyder "shared senior authors")
2. En samlet publikation for ProCaRis I og II, der adresserer alle endepunkter: PSA forbrug, forhøjede PSA tests, biopsier, urologiske besøg, PC diagnoser (grad/stadie etc.). Første og sidste forfatterskaber deles mellem MOMA og FE. På tryk, skrives MOMA's navne først og sidst i rækken af seniore forfattere. MFMFMF. (Forfatterrække: MOMA<sup>#</sup>, FE<sup>#</sup>, ..øvrige forfattere....FE<sup>\*</sup>, MOMA<sup>\*</sup>), hvor # betyder "shared first-authors" og \* betyder "shared senior authors")
3. MOMA har udviklet en række molekylære markører for PC aggresivitet/diagnose, herunder bla methylerings og miRNA markører i væv og plasma. MOMA vil retrospektivt afprøve disse markører på patientmateriale indsamlet i ProCaRis I og II og forholde resultaterne til de øvrige kliniske informationer, som vi har samlet ind på disse patienter. MOMA er første og sidste forfatter på fremtidige publikationer om nye molekylære markører, i alle tilfælde med FE som medforfattere. MMMMFFMMM (Forfatterrække: MOMA, ....., FE, FE, ....., MOMA)
4. En publikation der undersøger betydningen af inklusionsprocessen i ProCaRis I vs. ProCaRis II? Ledes af FE (første og sidsteforfatter) med MOMA (Karina, Torben) som medforfattere. FFFMMFFF. (Forfatterrække: FE, .....,MOMA, MOMA,....FE)

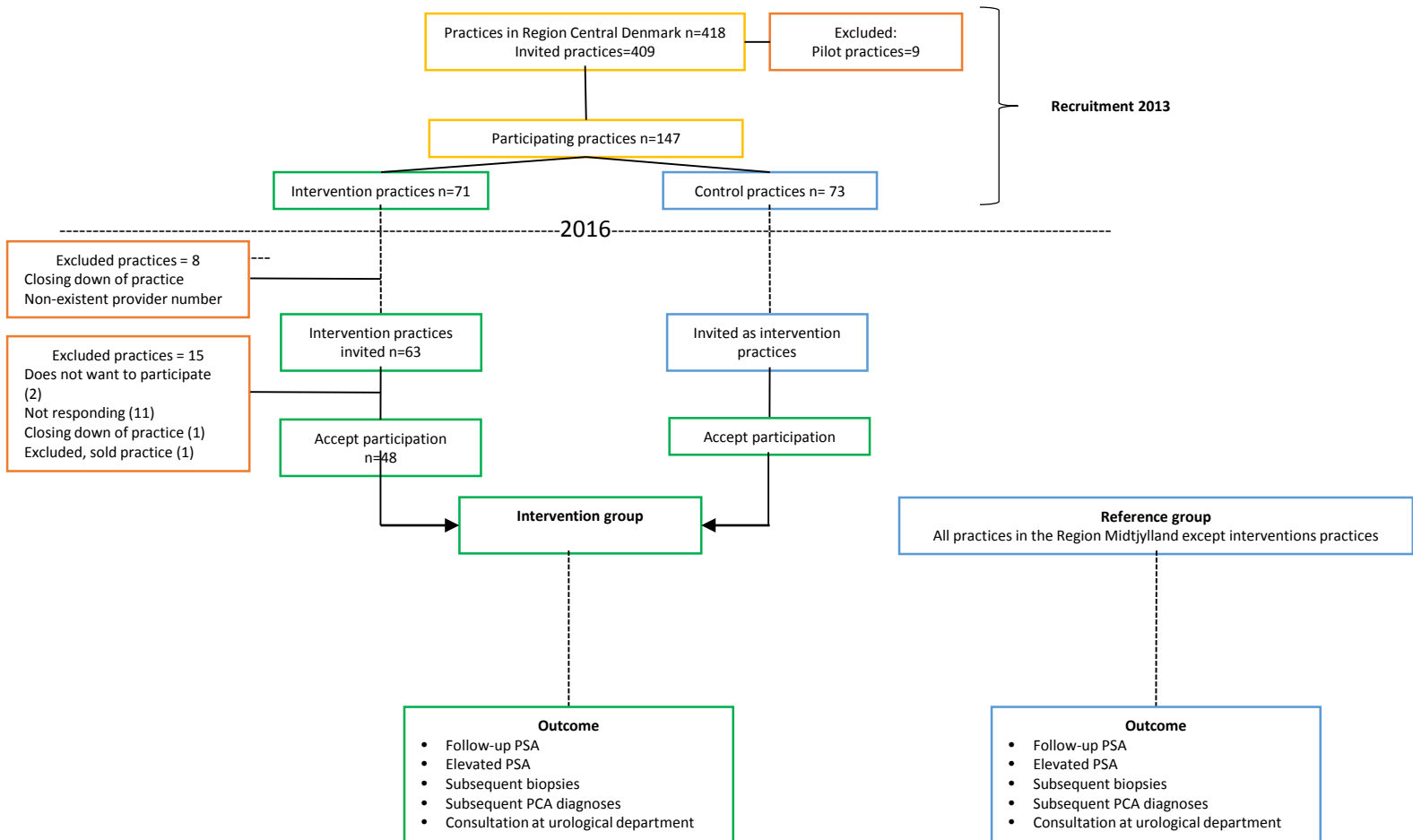
## Referencer

- (1) Gronberg H, Smith J, Emanuelsson M, Jonsson BA, Bergh A, Carpten J, et al. In Swedish families with hereditary prostate cancer, linkage to the HPC1 locus on chromosome 1q24-25 is restricted to families with early-onset prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1999 Jul;65(1):134-140.
- (2) Wilt TJ, Thompson IM. Clinically localised prostate cancer. *BMJ* 2006 Nov 25;333(7578):1102-1106.
- (3) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010 Aug;11(8):725-732.
- (4) Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1320-1328.
- (5) Hjertholm P, Fenger-Gron M, Vestergaard M, Christensen MB, Borre M, Moller H, et al. Variation in general practice prostate-specific antigen testing and prostate cancer outcomes: an ecological study. *Int J Cancer* 2015 Jan 15;136(2):435-442.
- (6) Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H, et al. Risk perception, screening practice and interest in genetic testing among unaffected men in families with hereditary prostate cancer. *Eur J Cancer* 2000 Jan;36(2):235-241.
- (7) Mukai TO, Bro F, Pedersen KV, Vedsted P. Use of prostate-specific antigen testing. *Ugeskr Laeger* 2010 Mar 1;172(9):696-700.
- (8) Kote-Jarai Z, Olama AA, Giles GG, Severi G, Schleutker J, Weischer M, et al. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. *Nat Genet* 2011 Jul 10;43(8):785-791.
- (9) Gronberg H, Wiklund F, Damber JE. Age specific risks of familial prostate carcinoma: a basis for screening recommendations in high risk populations. *Cancer* 1999 Aug 1;86(3):477-483.
- (10) Kirkegaard P, Vedsted P, Edwards A, Fenger-Gron M, Bro F. A cluster-randomised, parallel group, controlled intervention study of genetic prostate cancer risk assessment and use of PSA tests in general practice--the ProCaRis study: study protocol. *BMJ Open* 2013 Mar 1;3(3):10.1136/bmjopen-2012-002452.
- (11) Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010 Mar 23;340:c332.

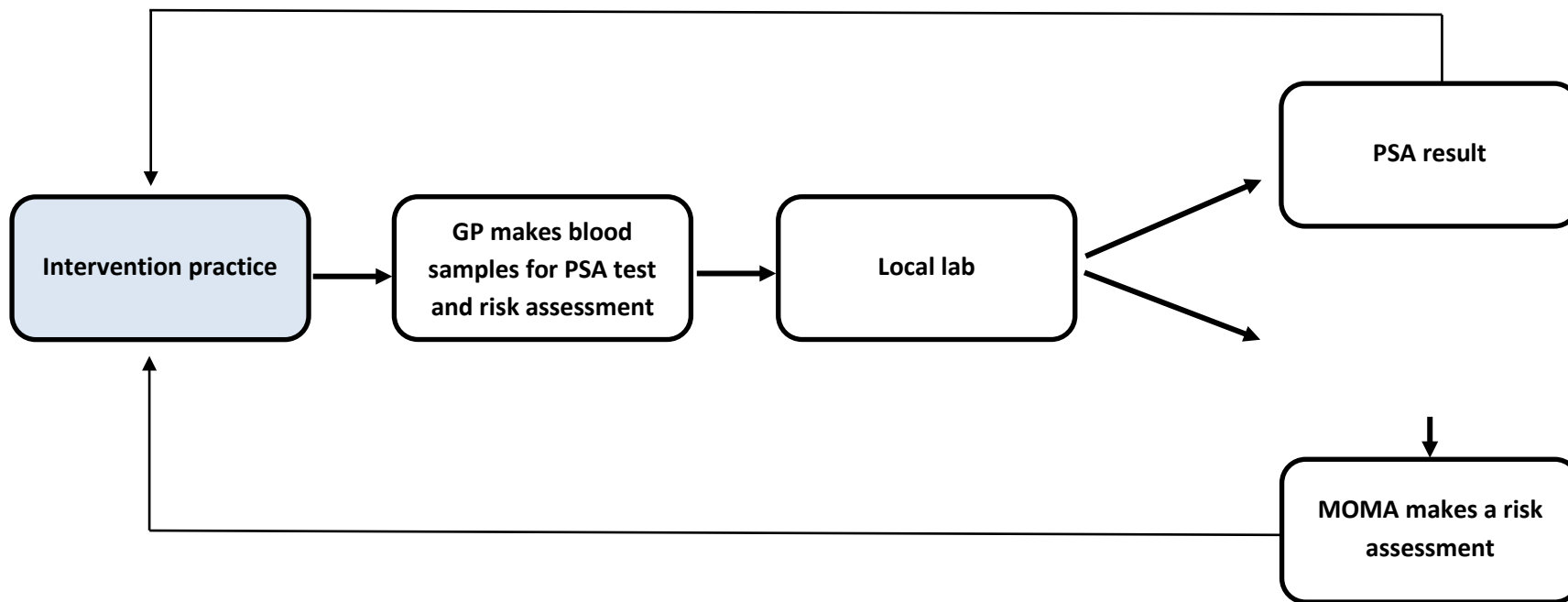
# Study population & outcome



# Recruitment model 2017



**Blood sample flow chart**



## WebReq forskningsmodul

### Baggrund og formål

I forbindelse med projektet forløb i 2013, blev der udviklet en it-baseret procedure (WebReq-modul) til at inkludere patienter til forskningsprojekter hvor indgangen til projektet var rekvisitionen af en bestemt laboratorieprøve. Formålet var at lette inklusionsproceduren, at sikre at flest mulige patienter der opfyldte inklusionskriterierne kom med i undersøgelsen og at muliggøre automatisk registrering af patienterne og dermed sikre efterfølgende mulighed for dataekstraktion.

Vi åbner igen op for projektet, hvor rekvisitionen af gentesten foretages i det oprindelige WebReq modul. Der er behov for justeringer i modulet. Et af de større ændringer er vores forventning om, at kunne øge inklusionen af patienter til projektet, ved at lægerne aktivt skal fravælge gentesten i WebReq modulet mod aktivt tilvalg i projektperioden 2013.

### WebReq Modulets opbygning

I ProCaRis etableres modulet i de praksis der indvilger i at deltage.

Når deltagende læge ønsker at rekvirere en PSA test i WebReq modulet, åbnes et ekstra tillægsmodul, hvor lægen, via få klik, får mulighed for at rekvirere en gentest i tillæg til PSA-testen. Der er udviklet en guide, som viser proceduren i forbindelse med rekvirering af en PSA-test og gentesten (projektprøve MolPros/MOMA). Alle deltagende læger har fået guiden udleveret. På de følgende sider er guiden vist.



## Budget for ProCaRis II i 2016-2018

## Bilag 6

"Effekten af anvendelsen af en genetisk test for livstidsrisiko for prostatakræft på diagnostik af prostatakræft i almen praksis"

	2016 03.10-31.12	2017 01.01-31.12	2018 01.01.-31.08	Hele perioden	Finanseret af MOMA	Finansieret af FE	Søges hos KEU
<b>Drift</b>							
Åbning af It-modul WebReq hos DMDD	102.500,00			102.500,00			102.500,00
Honorering af læger: 4500 gentest x konsultationspris á 136,66 kr:							-
3/10 2016 - 31/12 2016	80.213,48			80.213,48			80.213,48
1/1 2017 - 31/12-2017		320.853,91		320.853,91			320.853,91
1/1 2018 - 31/8 2018			213.902,61	213.902,61			213.902,61
<b>Drift i alt</b>	<b>182.713,48</b>	<b>320.853,91</b>	<b>213.902,61</b>	<b>717.470,00</b>			<b>717.470,00</b>
<b>Løn</b>							
Projektleder (6/12 årsværk)		240.000,00		240.000,00			240.000,00
Projektleder (4/12 årsværk)			160.000,00	160.000,00			160.000,00
Datamanager (2/12 årsværk)		90.000,00	90.000,00	180.000,00		180.000,00	
Seniorforsker (1/12 årsværk)		85.000,00	85.000,00	170.000,00		170.000,00	
<b>Løn i alt</b>		<b>415.000,00</b>	<b>335.000,00</b>	<b>750.000,00</b>		<b>350.000,00</b>	<b>400.000,00</b>
<b>Drift og løn i alt</b>							<b>1.117.470,00</b>
<b>Bevilling KEU bevilget juni 2011 - sagsnummer 1-30-72-93-11</b>							
Restbeløb godkendt til honorering af læger i 2016-2017							251.608,72
<b>Total søges hos KEU</b>	<b>182.713,48</b>	<b>735.853,91</b>	<b>548.902,61</b>	<b>1.467.470,00</b>		<b>350.000,00</b>	<b>865.861,28</b>