

Mini-MTV skema til brug for vurdering af et lægemiddel i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for vurdering af lægemidler med markedsføringsgodkendelse, og der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer reviewede studier.

Mini-MTV skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Generelt anbefales det, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf.

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål er en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidens tabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af forslagens konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato:30-10-2014

Lægemidlets navn: Ibrutinib (Bruton`s tyrosine kinase inhibitor)

Kontaktperson:

Navn: Jacob Haaber Christensen
Institution: Odense Universitetshospital (OUH)
Stilling: Overlæge
Adresse: Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.
Telefonnummer: 51640958
E-mailadresse: jacob.h.christensen@rsyd.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Christian Geisler, Professor, Overlæge. Hæmatologisk Klinik RH. Formand for CLL- & Mantlecelle Lymfom grupperne under DMCG.

Jacob Haaber Christensen, Overlæge, Ph.d. Hæmatologisk afd. OUH. Bestyrelsesmedlem i Dansk Lymfomgruppe og medlem af Mantlecelle gruppen under DMCG.

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en: Dansk Lymfomgruppe (DLG) og Dansk hæmatologisk DMCG

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
<ul style="list-style-type: none"> • Patienter med recidiverende eller refraktært mantle-celle lymfom (MCL). • Patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), som har fået mindst én tidligere behandling, eller som første linje ved tilstedeværelse af 17p deletion eller TP53 mutation hos patienter som ikke er egnede til kemo-immunterapi.
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
<p>I Danmark er diagnoseres ca. 430 nye CLL/SLL- og 50 nye MCL patienter/ år. Skønsmæssigt kan det forventes at Ibrutinib behandling på et tidspunkt vil blive tilbudt til 25% af CLL/SLL patienterne og 40% af MCL patienterne. Prævalensen for antal patienter i Ibrutinib behandling i Danmark kan om 3 år (2017) forventes at være ca. 200 CLL/SLL- og 80 MCL patienter. Mange CLL/SLL - & MCL patienter forventes dog at kunne inkluderes i protokolleret behandling de næste år. Alternativt ses lovende behandlingsresultater ved behandling med BCL-2- og PI3K inhibitor ved CLL/SLL, en behandling som forventelig kan tilbydes udvalgte patienter inden for det næste år. Endelig vil nogle patienter i Ibrutinib behandling ophøre med behandlingen pga. død, manglende effekt eller bivirkninger. Det skal derfor understreges, at tallene er usikre og skal opfattes som vejledende.</p>
5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)
<p>Et lægemiddel erstatter og/eller supplerer ofte en anden behandling. Det angives her, på hvilken måde behandling med dette lægemiddel er ny i forhold til gængs praksis. Det bør fx beskrives, hvis behandlingen allerede anvendes eksperimentelt samt på hvilken måde. Såfremt flere behandlingsregimer kan anvendes til en bestemt patientgruppe, beskrives behandlingsstrategien.</p> <p>For CLL/SLL & MCL gælder, at behandling med lægemidlet Ibrutinib giver nye muligheder for behandling, fordi lægemidlets virkningsmekanisme og gunstige bivirkningsprofil muligheden for at behandle patienter hvor man indtil nu ikke har haft andre behandlingsmuligheder. Det gælder specielt patienter med primær eller sekundær refraktær sygdom og ældre/svækkede patienter, som ikke tåler mere intensiv kemoterapi.</p> <p>Ibrutinib har siden medio 2014 kunne anvendes på compassionate use basis (Janssen Ibrutinib Managed Access Program) til behandlingsrefraktære CLL/SLL og MCL-patienter efter ansøgning om human enkelt udleveringstilladelse ved Sundhedsstyrelsen.</p>
6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.
<p>En medicinsk teknologivurdering bør så vidt muligt baseres på dokumenteret viden. En vurdering af den foreliggende evidens skal bygge på principperne for litteratursøgning og -vurdering jf. appendiks 1.</p>

Litteraturgennemgang på NCBI/ PubMed's hjemmeside:

Artikel 1: Wang ML et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(6):507-16.
Fase 2 studie. Anbefaling A. Evidensniveau: 1b.

Artikel 2: Byrd JC et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2013;369(1):32-42.
Fase 1b/2 studie. Anbefaling A. Evidensniveau: 1b

Artikel 3: Byrd JC et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014;371(3):213-23
Fase 3 studie. Anbefaling A. Evidensniveau: 1b

Artikel 4: O'Brien S et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. Lancet Oncol 2014 jan 15 (1), 48-58
Fase 1b/2 studie. Anbefaling A. Evidensniveau: 1c

Artikel 5: Byrd JC, et al. Entering the Era of Targeted Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: Impact on the Practicing Clinician. J Clin Oncol. 2014 Jul 21. [Epub ahead of print] Review.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidensniveauet for lægemidlets effekt angives for de inkluderede studier. Evidensniveauet angives ud for de enkelte referencer i en evidensstabel (Appendiks 3) baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations"¹ (Appendiks 2).
Anført under punkt 6.

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Her angives, i hvilket omfang behandlingsregimerne i de inkluderede studier kan overføres til dansk kontekst. Det angives endvidere, om der er national konsensus om et dansk behandlingsregime. Hvis dette ikke er tilfældet, noteres de forskellige regimer. Såfremt der findes kliniske retningslinjer for behandlingsregimerne i Danmark, henvises der hertil (gerne med link).

Behandlingsprincippet nyt, drejer sig om en peroral behandling, som hæmmer Brutons tyrosinkinase. Hermed en ikke-cytotoksisk behandling, der ikke er sammenlignelig med aktuelle standard regimer, som hovedsagelig består af kombinationsbehandling bestående af kemoterapi/cytotoksisk- og antistof terapi.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Her angives inklusions- og eksklusionskriterier for de inkluderede studier, herunder patienternes performancestatus, histologisk undertype, eventuelle kontraindikationer, samt subgruppeanalyser.

¹ Anvendelse af lægemidler, for hvilke der udelukkende er publiceret konference-abstracts eller kasuistiske meddelelser kan vurderes i andet regi, for kræftlægemidlers vedkommende i Det Nationale Koordineringsudvalg Vedrørende Eksperimentel Kræftbehandling (NKU).

Artikel 1: I alt 111 patienter inkluderet. Inklusion krævede at patienten havde behandlingskrævende MCL, målbar sygdom (lymfeknudestørrelse ≥ 2 cm. på scanning). Tidligere behandlet med mindst 1 og ikke flere end 5 linjer behandling. EGOG performance stadie 2 eller mindre. Bevarede organfunktioner og absolut neutrofilocyttal på mindst 0,75- og thrombocyttal på mindst 50 milliarder/ liter (medmindre der forelagde knoglemarvsinvolvering). Eksklusion såfremt ovenstående krav ikke var tilstede.

Artikel 2: I alt 85 patienter med refraktær (manglende respons eller tidlig recidiv af immunkemoterapi) eller behandlingskrævende recidiv af CLL/SLL (efter mindst 2 tidligere linjers behandling inkluderende en purine analog) blev inkluderet. Bevarede organfunktioner og absolut neutrofilocyttal på mindst 0,75- og thrombocyttal på mindst 50 milliarder/liter, dog kunne patienter med cytopeni som følge knoglemarvsinvolvering af CLL/SLL inkluderes uafhængig af cytopeni grad.

Artikel 3: I alt 391 patienter med CLL/SLL. Inklusion krævede at patienten havde behandlingskrævende recidiv tidligere behandlet med mindst en linie immunkemoterapi. Desuden vurderet uegnet til purine analog behandling pga. alder ≥ 70 eller co-morbiditet eller cytogenetisk fund af 17p- mutation (mutation medføre oftest resistens over for purine analog). EGOG performance stadie < 2 . Bevarede organfunktioner og absolut neutrofilocyttal på mindst 0,75- og thrombocyttal på mindst 30 milliarder/ liter. Patienter i Warfarin behandling blev ekskluderet.

Artikel 4: I alt 29 patienter med behandlingskrævende CLL/SLL, ældre (≥ 65 år) og ikke tidligere behandlede kunne inkluderes. EGOG performance stadie 2 eller mindre. Bevarede organfunktioner og ingen tegn på aktive infektioner var et krav for inklusion.

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Her angives et kort resumé af de væsentligste konklusioner fra de inkluderede studier jf. appendiks 3 (eksempelvis effekten af behandlingen i forhold til patienternes progressionsfri overlevelse, overlevelse, mortalitet, morbiditet, funktionsevne, livskvalitet m.v.).

Artikel 1: Behandlingseffekt af Ibrutinib: Respons totalt (RR): 68% (komplet respons (CR)21%, delvist respons (PR) 47%. Median progressionsfri overlevelse 13,9 mdr., median overlevelse blev ikke nået i observationstiden (15,3 mdr.). RR som beskrevet ovenfor var uafhængig af tidligere Bortezomib behandling.

Bivirkninger til Ibrutinib: Beskrevet som milde til moderate (grad 1 & 2) i form af diarre, fatigue & kvalme. Grad 3 eller højere hæmatologisk toksicitet sjælden.

Artikel 2: Ibrutinib afprøvet i fase 1b-2 studie, patienter blev behandlet med enten 420mg eller 840mg/ døgn. Behandlings effektiviteten og bivirkningsprofil den samme i begge grupper. Progressionsfri overlevelse 73% og overlevelse 83% efter 26 mdr. Behandlingseffekt uafhængig af om patienterne tilhørte en høj-risiko gruppe (non-muteret IGVH gen eller del17p) og uafhængig antal af tidligere linjer behandling.

Bivirkninger til Ibrutinib: Beskrevet som milde til moderate (grad 1-2) i form af diarre, øvre luftvejsinfektioner, fatigue & hoste Grad 3 eller højere hæmatologisk toksicitet sjælden.

Artikel 3: Fase 3 studie med randomisering mellem Ibrutinib (420 mg/ døgn til progression eller uacceptable bivirkninger) eller Ofatumumab (gange 1 ugeligt i maksimalt 24 uger) monoterapi behandling. Behandlingsvarigheden hermed forskellig i de to behandlingsarme, median follow-up

tid kort (9,4 mdr.). I Ibrutinib armen var progressionsfri overlevelse 88% efter 6 mdr. i Ofatumumab armen var median progressionsfri overlevelse 8,1 mdr. efter 12 mdr. var overlevelse significant bedre i Ibrutinib- sammenlignet med Ofatumimab armen (h.h.v. 90%/ 80%, P=0,005).

Bivirkninger til Ibrutinib: Beskrevet som milde til moderate (grad 1-2) i form af diarre, fatigue & kvalme. Grad 3 eller højere hæmatologisk toksicitet sjælden.

Artikel 4: Randomiseret til at behandling med 420 mg eller 840 mg Ibrutinib. Formål primært at finde optimale dosering og opgøre bivirkninger. Dog registreret RR= 71% (CR: 13% og PR 58%). Ingen forskel i behandlingseffekt mellem de 2 arme. Bivirkninger igen beskrevet som milde til moderate.

Artikel 5: En oversigtsartikel om Ibrutinibs plads i klinisk CLL praksis, for hhv. ældre og yngre patienter med eller uden tidligere behandling og med og uden deletion 17p/TP53 mutation. Anbefalingerne er som i denne oversigt: Ibrutinib er bedste behandlingsvalg som 1.- liniebehandling af CLL med deletion 17p/TP53 mutation, samt ved CLL efter tilbagefald uanset genetisk undertype.

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Lægemidlets risici, bivirkninger og andre uønskede effekter bør vurderes i forhold til den positive effekt på kræftsygdommen. Angiv gerne bivirkninger ved brug af internationalt anerkendt graderingssystem til registrering af bivirkninger. Disse ulemper bør sammenholdes med ulemperne ved den gængse praksis og eventuelle alternativer.

Generelt milde bivirkninger som beskrevet i detaljer i 4 nævnte publikationer, sværere (grad 3-4) hæmatologisk toksicitet er beskrevet, hos 10-20 % af de behandlede patienter. Pga en beskedent antal tilfælde af subarachnoidalblødning hos patienter behandlet med vitamin-K antagonist, anses dette indtil videre for en kontraindikation for ibrutinib behandling.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Her angives eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt, jf. Appendix 1 punkt 3. For hvert igangværende studie angives studiedesign (fx head-to-head, evt. placebo-kontrollerede, blinde mv.), samt om studiet gennemføres med inddragelse af dansk datamateriale.

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Subjects With Newly Diagnosed Non-Germinal Center B-Cell Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. NCT01855750 (Dette studie har dansk deltagelse)

A Phase I Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (R-ICE) in Patients With Relapsed or Primary Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). NCT02219737

Randomized Study of Ibrutinib Versus Ibrutinib Plus Rituximab (i Versus iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). NCT02007044

A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. NCT01980654

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Her angives etiske og psykologiske konsekvenser af forslaget. Det angives, om ibrugtagning af lægemidlet på den søgte indikation kan påvirke patientens oplevelse af utryghed, ubehag eller angst. Overvejelserne bør sammenholdes med gængs praksis og eventuelle alternativer.

Nej, Ibrutinib behandling medføre ikke etiske- og/eller psykologiske overvejelser.

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Her angives, hvordan patientens livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet. Overvejelserne bør sammenholdes med gængs praksis og eventuelle alternativer samt inddrage eksisterende studier vedrørende livskvalitet.

For både CLL/SLL & MCL patienterne gælder at livskvalitet, sociale- og evt. beskæftigelsesmæssige situation må forventes at kunne bedres betragteligt for hovedparten af patienterne, da patienter som vil blive tilbudt behandling vil være syg/ behandlingskrævende for deres cancer lidelse og behandlingseffekt og bedret livskvalitet (jævnf. ovenstående litteraturgennemgang) vil kunne opnås hos en betydelig del af patienterne, samtidig med at bivirkningerne ved Ibrutinib behandling er milde.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Her angives de afledte personalemæssige aspekter ved behandling med lægemidlet, herunder hvilke personalegrupper som bliver berørt af implementering af behandling med lægemidlet. Mulige konsekvenser angives i forhold til personalekapacitet, behov for information og uddannelse og påvirkning af arbejdsmiljøet.

Ibrutinib behandling er enkelt at gennemføre (kapsler), kan gives ambulant og kræver overvejende lægelig ekspertise. Behov for blodprøvekontrol til typisk være en blodprøve hver 6. – 8. uge og patientfremmøde i ambulatorium hver 3. mdr.

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

I planlægningsøjemed angives det, om hensigtsmæssig varetage af behandling med lægemidlet kræver særlige fysiske rammer og i givet fald hvilke.

Nej, behandling sker ambulant og kan varetages under nuværende rammer.

17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetage af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?

Varetagelsen af behandling med lægemidlet kan have konsekvenser for eget speciale/den

pågældende afdeling. Disse angives her.
Ingen afledte konsekvenser.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
Varetagelsen af behandling med lægemidlet kan have konsekvenser for andre specialer/afdelinger. Disse angives her.
Klinisk Kemisk Afdeling skal varetage blodprøvekontrol. Typen af blodprøver adskiller sig dog ikke fra vanlig kontrol af denne patient kategori.
19: Hvordan påvirker varetagelse af behandling med lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (for eksempel som følge af ændringer i patientforløbet pga. den nye behandling)?
Behandling med lægemidlet kan påvirke samarbejdet med andre sektorer – for eksempel som følge af ændringer i patientforløbet pga. den nye behandling. Her angives det, hvordan forundersøgelse, behandling og efterforløb kan påvirke samarbejde med for eksempel andre sygehuse, regioner og primærsektoren.
Det vurderes ikke at Ibrutinib behandling vil ændre samarbejde med andre sundhedsinstitutioner. Behandlingen bør, som hidtil, varetages af hæmatologiske afdelinger med særlig kendskab til behandling og kontrol af CLL/SLL & MCL patienter.

Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?
Såfremt der forventes betydelige etableringsudgifter i forbindelse med behandling med lægemidlet, angives disse her. Udgifterne kan være til ombygning, nyt udstyr, uddannelse, udarbejdelse af instrukser eller patientinformation osv.
Nej
21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?
Her angives de nationale aktivitetsmæssige konsekvenser pr. år, eksempelvis hvor mange patienter på landsplan der forventes at blive behandlet indenfor et år, jf. spørgsmål 4. Aktivitetsmæssige konsekvenser kan afhængig af omstændighederne opgøres ud fra antal patienter, antal udskrivninger, antal ambulante besøg, antal sengedage, DRG-vægte m.v.
Forventelige antal CLL/SLL patienter i Ibrutinib behandling i DK: 2015: 50 patienter; 2016: 100 patienter; 2017: 200 patienter
Forventelige antal MCL patienter i Ibrutinib behandling i DK: 2015: 20 patienter; 2016: 45 patienter; 2017: 80 patienter
For både CLL/SLL & MCL patienter gælder at der vil være et behov for ambulante opfølgning 4 – 6 gange/ patient / år.

Ovenstående må betragtes som vejledende.

22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?

Behandling med lægemidlet kan give mer-/mindreudgift i forhold til gængs dansk praksis² pga. for eksempel ændrede medicinudgifter og afledte aktivitetsmæssige konsekvenser.

Aktivitetsmæssige konsekvenser kan afhængig af omstændighederne opgøres ud fra antal patienter, antal udskrivinger, antal ambulante besøg, antal sengedage, DRG-vægte m.v. Her opgøres den direkte mer- eller mindreudgift pr. patient pr. år.

Meget vanskeligt at vurdere, forventeligt vil Ibrutinib behandling have en livsforlængende effekt, jævnføre data i omtalte artikler, som jo vil medføre øgning i prævalensen af CLL/SLL & MCL patienter med følgende stigning sundhedsudgifter til medicin og ambulant opfølgning.

Der er allerede protokoltilbud til patienter med CLL recidiv (Murano studiet) hvor patienter med adwers cytogenetik også kan inkluderes. Forventeligt vil der bliver protokol tilbud til patienter MCL (1. & 2. linie). Da protokollerne er industri sponsoreret vil dette nedbringe udgifter til medicin. Samlet set er en kalkulation af merudgifter forbundet med særdeles stor usikkerhed.

På medicin.dk står apotekernes udsalgspris (AUP), som er opgjort til 65.020,45 kr. (incl. moms) for 90 tabl. af 140 mg. Ifølge Medicinpriser.dk kan hospitalernes apoteker dog indkøbe til 47.573,11 kr. for 90 tabl.

Taget tidligere fremsende estimater af antallet af CLL & MCL patienter, som behandles med Ibrutinib i 2015, 2016 & 2017 (punkt 21), vil udgifterne være som følger (udregnet ud fra sygehus apotekernes indkøbspris):

CLL:

År 2015: 28.543.866,- Dkr.

År 2016: 57.087.732,- Dkr.

År 2017: 114.175.464,- Dkr.

MCL:

År 2015: 15.434.831,- Dkr.

År 2016: 34.728.370,- Dkr.

År 2017: 61.739.324,- Dkr.

² Såfremt der ikke er konsensus om gængs praksis (jf. spørgsmål 8) noteres dette og der foretages mer-/mindreudgiftsberegninger for relevante praksisser

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Såfremt behandling med lægemidlet medfører en udgift eller besparelse for andre sygehuse, regioner, primærsektoren eller patienterne mv., angives dette her.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Usikkerheder forbundet med ovenstående beregninger angives her.

Ganske usikre som diskuteret under punkt 4.

Øvrige kommentarer

--

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
 - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
 - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
 - EuroScan Database <http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
 - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library) <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
 - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
 - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
 - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
 - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

Feltkode ændret

Feltkode ændret

Feltkode ændret

Feltkode ændret

En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.

Dokumentation af litteratursøgning

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidens Tabellen (Appendiks 3)

Appendiks 2

Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på økonomisk teori.

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford)³
<i>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</i>	<i>Beskriv formålet med studiet, herunder effektmål. For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.</i>	<i>Angiv studiets design. For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case- kontrol studie etc. Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</i>	<i>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</i>	<i>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</i>	<i>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</i>	<i>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater. For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</i>	<i>Angiv evidensniveau ifølge Appendix 2. Vurder studiets interne validitet.</i>

³ Se appendiks 2 ”Evidensniveauer”