



Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, 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 findes 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 evidenstabel, 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 lægemidlets 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: 19. Januar 2016

Lægemidlets navn: Ibrutinib (Imbruvica)

Ansøgningens titel: Ansøgning om ibrugtagning af Ibrutinib behandling ved Waldenströms makroglobulinæmi.

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?

Morten Salomo, Overlæge, ph.d. Hæmatologisk Klinik RH. Medlem af Waldenström udvalget under Dansk Lymfom Gruppe (DLG).

Jacob Haaber Christensen, Overlæge, Ph.d. Hæmatologisk afd. OUH. Bestyrelsesmedlem i DLG

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?

Waldenströms makroglobulinæmi (WM) med mindst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling til patienter, som ikke egner sig til kemo-immunbehandling.

Ovenstående indikation er samstemmende med indikationen godkendt af EMA.

Ibrutinib er allerede, i udvalgte situationer, godkendt (af KRIS & EMA) til behandling af Kronisk Lymfatisk Leukæmi (CLL) og Mandlecellelymfom (MCL).

4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?

Der diagnosticeres ca. 80 nye tilfælde af WM i Danmark om året, median overlevelse er aktuelt 6-7 år. Prævalensen af patienter med WM i Danmark vurderes hermed med at 500 – 600 patienter. Med de hastigst stigende muligheder og behandling af disse patienter, vurderes antallet dog at være støt stigende.

Aktuelt anvendes immun-kemoterapi behandling i form af Retuximab & Bendamustine (R-B) eller Retuximab-Cyclophosphamid-Dexamethason (R-CD) som førstevalgs behandling. Ved recidiv kan man så genbehandle/bytte rundt med ovenstående. Denne mulighed dog ikke anvendelig hos meget skrøbelige patienter, som ikke tåler immun-kemoterapi.

Vanskeligt at vurdere antallet af patienter, som vil påbegynde behandling med Ibrutinib, men hvis indikationen for behandling, som defineres under punkt 3 følges, vurderes at ca. 20% af patienter med WM på et tidspunkt vil blive forsøgt behandlet med Ibrutinib. Hermed vurderes at 25-30 WM patienter/ år vil påbegynde Ibrutinib behandling. Der findes endnu sparsomme data for forventet behandlingsvarighed/ effekt af Ibrutinib, blot vides at den er langvarig, da det er vist at progressionsfri overlevelse ved 30 måneder er ca. 70% ved Ibrutinib behandling WM recidiv (Steven P. Treon et al., NEJM, 2015). Hermed vurderes at prævalensen af patienter med WM, som er i behandling med Ibrutinib, vil stige med ca. 20 patienter/år.

Forventeligt vil der på landsplan være en pulje af patienter, som venter på en mulighed for nye behandlingsmuligheder, hvorfor mængden af nye patienter der starter i Ibrutinib behandling må forventes at være lidt større end beregnet de første 1-2 år (fremgår i punkt 21).

Angiv det forventede antal patienter på landsplan, både som antal nye patienter (og/eller procedurer) pr. år og det samlede patientantal (og/eller procedurer) pr. år.

Angiv i den sammenhæng en udførlig behandlings algoritme for udregningen af antallet.

5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)

For WM gælder, at behandling med lægemidlet Ibrutinib giver nye muligheder for behandling, som skyldes lægemidlets virkningsmekanisme og bivirkningsprofil (ofte kun beskedne bivirkninger), hermed muligt 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 bivirkningstung kemoterapi. Siden medio 2014 har Ibrutinib blevet anvendt ved CLL & MCL i Danmark, hvor det har vist sig at behandlingen hos de fleste patienter er veltolereret.

Der foregår aktuelt ingen eksperimentel behandling med Ibrutinib ved WM i Danmark. Men Ibrutinib er af lægemiddelstyrelsen godkendt til behandling af WM, hvorfor det i nogen udstrækning allerede sker behandling hos få patienter som er behandlingsresistente over for alternative behandlingsmuligheder.

Jævnføre <http://clinicaltrials.gov/> er følgende internationale studier åbne, hvor der behandles med Ibrutinib:

1.: iNNOVATE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination With Rituximab in Subjects With **Waldenström's** Macroglobulinemia. International studie, dog ingen medvirkende centre i Danmark.

2.: Phase II Study of Ibrutinib in Patients With Symptomatic, Previously Untreated **Waldenstrom's** Macroglobulinemia, and Impact on Tumor Genomic Evolution Using Whole Genome Sequencing. Udelukkende i USA udgående fra Dana-Farber Cancer Institute.

Redegør for den nuværende behandlingsstrategi i Danmark, samt hvordan behandling med lægemidlet passer ind i denne, herunder i forhold til eventuelle nationale behandlingsvejledninger.

Det bør desuden beskrives, hvis behandlingen allerede anvendes eksperimentelt, samt på hvilken måde. Såfremt flere behandlingsregimer kan anvendes til en bestemt patientgruppe, beskrives behandlingsstrategien.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Litteraturgennemgang på NCBI/ PubMed's hjemmeside:

Artikel 1: Steven P. Treon et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med 2015;372:1430-40.
Fase 2 studie. Anbefaling A. Evidensniveau: 1c.

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.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Anført under punkt 6.

Angiv evidensniveauet for lægemidlets effekt for de inkluderede studier. Evidensniveauet angives ud for de enkelte referencer i en evidenstabel (Appendiks 3) baseret på 'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations'¹ (Appendiks 2).

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

Ibrutinib er en tabletbehandling som selektivt hæmmer en tyrosinkinase (såkaldt Brutons tyrosinkinase). Hermed targeteret/ biologisk behandling som specifikt hæmmer celledelingen i cancercellerne. Dette behandlingsprincip er nyt ved WM og 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.

Redegør for i hvilket omfang behandlingsregimerne i de inkluderede studier kan overføres til dansk kontekst.

Angiv 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).

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

Kun et enkelt studie (se punkt 6), et fase 2 studie (ingen kontrol gruppe) hvor der blev inkluderet i alt 63 patienter med behandlingskrævende recidiv af WM (hermed tidligere behandlet). Der var krav om sufficient knoglemarvs-, lever & nyre funktion. Performancestatus skulle være 2 eller bedre (ECOG scale). Patienter med CNS involvering af WM, væsentlig hjertesvigt, behov for K-vitamin antagonist (Warferin) og/ eller i behandling med lægemidler der potentielt kan forlænge QT interval blev ekskluderet.

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

Angiv herudover, hvordan patientpopulationerne i de inkluderede studier stemmer overens, samt hvorvidt de svarer til den danske patientpopulation. I tilfælde af højt specialiserede patientpopulationer, beskriv da også gerne kontrolarmen i studierne.

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).

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

Behandlingseffekten af Ibrutinib afhænger tilsyneladende (jævnføre Steven P. Treon et al.) af mutationsstatus i generne MYD88 og CXCR4. Specielt blev der fundet at mutationer i MYD88 medførte en gunstig behandlingseffekten af Ibrutinib, hvorimod blev der fundet et dårligere behandlingsrespons ved mutationer i CXCR4:

I den samlede patient population (uafhængig af mutationsstatus i MYD88 & CXCR4) responderede 90,5% af patienterne på Ibrutinib behandling hvoraf 73 % responderede betydeligt (meget god- eller partiel respons). 2 års progressionsfri overlevelse var 69% og overlevelsen 95%.

Patienter med muteret MYD88 og umuteret CXCR4 havde det bedste behandlingsrespons da 100% af patienterne responderede på behandling hvoraf 91% responderede betydeligt (meget god- eller partiel respons). Ved patienter med dobbelt muteret MYD88 og CXCR4 var behandlingsresponsen 86% og et betydeligt respons blev set hos 62 % af patienterne. Ved patienter med dobbelt umuteret MYD88 og CXCR4 var der respons hos 71% og betydeligt respons hos 29%.

Ibrutinib behandlingen var generelt veltolereret. Få patienter havde dog grad 4 toksicitet i form af hæmatologisk toksicitet, specielt hos tidligere tungt behandlede patienter. Herudover blev der set mildere grader af (grad 2 & 3) AFLI, infektioner og gastrointestinale symptomer.

Giv et kort resumé af de væsentligste konklusioner fra de inkluderede studier, jf. appendiks 3, herunder f.eks. effekten af behandlingen i forhold til patienternes progressionsfri overlevelse, overlevelse, mortalitet, morbiditet, funktionsevne, livskvalitet m.v.

Resuméet bør kritisk forholde sig til valget af kontrolgruppe, og om den er relevant.

I tilfælde af, at der findes real life data for selekterede patientgrupper og/eller data for den progressionsfri overlevelse under danske forhold, suppler da gerne med disse.

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

Generelt milde bivirkninger som beskrevet i detaljer i den nævnte publikation, sværere (grad 3-4) hæmatologisk toksicitet er beskrevet hos 10-20 % af de behandlede patienter. Lignende fund er set ved behandling med Ibrutinib ved CLL & MCL.

Redegør for lægemidlets eventuelle risici, bivirkninger og andre uønskede effekter i forhold til den positive behandlingseffekt. Angiv gerne bivirkninger ved brug af internationalt anerkendt graderingssystem til registrering af bivirkninger. Bivirkningerne bør sammenholdes med ulemperne ved den gængse praksis og eventuelle alternativer.

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

Som beskrevet under punkt 5.

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

Spørgsmål 13-14: Patient

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

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

Angiv eventuelle etiske og psykologiske konsekvenser af ibrugtagning af lægemidlet som standardbehandling. Overvejelserne bør sammenholdes med gængs praksis og eventuelle alternativer.

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

WM patienternes livskvalitet, sociale- og evt. beskæftigelsesmæssige situation må forventes at kunne bedres betragteligt for hovedparten af patienterne, da patienter som vil blive tilbudt behandling Ibrutinib 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.

Angiv 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.

Spørgsmål 15-20: Organisation

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

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.

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

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

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

Angiv, i planlægningsøjemed, om hensigtsmæssig varetagelse af behandling med lægemidlet kræver særlige fysiske rammer og i givet fald hvilke.

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

Ingen afledte konsekvenser.

Angiv eventuelle konsekvenser for eget speciale/den pågældende afdeling, som varetagelsen af behandling med lægemidlet kan have.

18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?

Klinisk Kemisk Afdeling skal varetage blodprøvekontrol. Typen af blodprøver adskiller sig dog ikke fra vanlig kontrol af denne patient kategori.

Angiv eventuelle konsekvenser for andre specialer/afdelinger, som varetagelsen af behandling med lægemidlet kan have.

19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?

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 WM patienter.

Angiv hvordan ibrugtagningen af lægemidlet, herunder f.eks. i forhold til forundersøgelse, behandling og genoptræningsforløb, kan påvirke samarbejdet med andre bl.a. sygehuse, regioner og primærsektoren.

Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?

NEJ.

Angiv eventuelle etableringsudgifter i forbindelse med ibrugtagning af lægemidlet. Udgifterne kan være til f.eks. være forbundet med ombygning, nyt udstyr, uddannelse, udarbejdelse af instrukser eller patientinformation osv.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Beskrevet under punkt 4:

Forventelige antal WM patienter i Ibrutinib behandling i DK:

2016: 30 patienter; 2017: 55 patienter; 2018: 75 patienter

For WM patienter gælder at der vil være et behov for ambulante opfølgning 4 – 6 gange/ patient / år.

Ovenstående må betragtes som vejledende.

Angiv de nationale aktivitetsmæssige konsekvenser pr. år, f.eks. 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 udskrivelser, antal ambulante besøg, antal sengedage, DRG-vægte m.v.

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

Der er indgået en såkaldt innovativ aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres.

Behandling med lægemidlet kan give mer- og mindreudgifter i forhold til gængs dansk praksis, f.eks. pga. ændrede medicinudgifter og afledt aktivitet. Aktivitetsmæssige konsekvenser kan afhængig af omstændighederne opgøres ud fra antal patienter, antal udskrivelser, antal ambulante besøg, antal sengedage, DRG-vægte m.v.

Redegør for de økonomiske konsekvenser (både mer- og mindreudgifter) pr. patient pr. år og de samlede udgifter pr. år. Medtag gerne relevante mellemregninger.

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.?

Patienterne vil have behov for at blive fuldt ved en hæmatologisk afd. med specialkundskab i at behandle disse patienter.

Forventeligt vil der i fremtiden blive behov for at få udført diverse mutationsanalyser (MYD88 og CXCR4 mutations analyser og i fremtiden formentlig flere gener), som typisk sker ved de patologiske afdelinger, som vil få merudgifter til dette.

Prognostisk data vedrørende betydningen af diverse genmutationer ved WM, i forhold til forventelig behandlingseffekt af Ibrutinib, er dog foreløbigt så begrænsede, at det på nuværende tidspunkt, ikke vil være et krav til disse undersøgelser før opstart af Ibrutinib ved WM.

Angiv eventuelle merudgifter eller besparelser for andre sygehuse, regioner, primærsektoren eller patienterne mv. afledt af ibrugtagningen af lægemidlet.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Ganske usikre som diskuteret under punkt 4.

Angiv usikkerheder forbundet med ovenstående beregninger.

Øvrige kommentarer

--

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. 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

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 evidenstabellen (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 sensitivitsanalyse 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 sensitivitsanalyse 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 sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

		tommelfingerregler.	tommelfingerregler.		
--	--	---------------------	---------------------	--	--

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) ²
Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.	Beskriv formålet med studiet, herunder effekt mål. For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.	Angiv studiets design. For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case-kontrol studie etc. Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.	Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.	Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.	Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.	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.	Angiv evidensniveau ifølge Appendiks 2. Vurder studiets interne validitet.

² Se appendiks 2 "Evidensniveauer"