

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 forslaget's 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: 010814

Lægemidlets navn: Gazyvaro (obinutuzumab)

Kontaktperson:

Navn: Ilse Christiansen

Institution: Afsnit for Blodsygdomme, Medicinerhuset, Aalborg Sygehus

Stilling: Speciale- og uddannelsesansvarlig overlæge, Dr.med., MLP

Adresse: Mølleparkvej 4, 9000 Aalborg

Telefonnummer: 97 66 38 54

E-mailadresse: ilse.christiansen@rn.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

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

Robert Schou Pedersen, bestyrelsesrepræsentant for Dansk Lymfomgruppe(DLG) under Dansk Hæmatologisk selskab (DHS)

Ilse Christiansen, formand for CLL gruppen en undergruppe af DLG under DHS

Udarbejdet juni-juli 2014

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

De hæmatologiske afdelinger i Danmark samt Dansk Hæmatologisk DMCG.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
Gazyvaro er indregistreret til behandling af voksne patienter med indikationen tidligere ubehandlet patienter med kronisk lymfatisk leukæmi i kombination med Chlorambucil, som p.g.a. comorbiditet ikke er egnet til fludarabin baseret terapi. Produktresumé samt vurdering fra EMA vedlægges.
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
Ca. 50 nye patienter pr. år + et vis antal tidligere behandlet patienter som får nyt behandlingsbehov.
5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)
Chlorambucil som tabletbehandling har hidtil været standardterapi af ældre og svækkede CLL patienter. Gazyvaro i kombination med Chlorambucil har vist sig mere effektiv i at forlænge sygdomskontrol end Chlorambucil alene eller chlorambucil i kombination med Rituximab som er standard behandling i dag.
6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.
MiniMTV, HTA Database, Mednytt, Cochrane library, Clinical trials samt medline: Søgning er gennemført i medline d. 13.06.14 med følgende søgeord: "Obinutuzumab and CLL in Human Clinical Trial".
7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.
1b
8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)
Behandlingsregimet i studiet kan uden problemer overføres til dansk kontekst. Der foreligger en dansk national Guideline: http://lymphoma.dk/download.php?a546d01a7158fdd1e4f436a8988c9bb5&target=1 som vil blive opdateret når godkendelsen foreligger.
9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?
Tidligere ubehandlet CLL patienter med en cumulativ illness rating scale (CIRS) score højere end 6 eller en estimeret Creatinin Clearance mellem 30-69 ml/min. Patienterne var diagnosticeret i henhold til kriterierne fra den internationale workshop om kronisk lymfatisk leukæmi. Patienterne skulle være i Binet stadie C eller have symptomatisk sygdom. Alle patienter blev central screenet før opstart af behandling.
10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?
20.7% (69 ud af 333) af patienterne opnåede komplet respons (CR) under Obinutuzumab behandlingen. Respons Obinutuzumab-Chlorambucil ORR (n=261) 78.4% CR (n=69) 20.7% PR (n=192) 57.7% Respons Rituximab-Chlorambucil ORR (n=214) 65.1% CR (n=23) 7.0% PR (n=191) 58.1%

Median progressionsfri overlevelse (PFS), måneder (95% CI):

Obinutuzumab-Chlorambucil: 26.7 måneder (0.13-0.24)

Rituximab-Chlorambucil: 16.3 måneder (0.34-0.57)

Chlorambucil: 11.1 måneder

Den median overlevelse var ikke nået men der var en forbedring i Hazard ratio for død. Mellem obinutuzumab-chlorambucil og chlorambucil monoterapi på 20% og 9%.

Mellem obinutuzumab-chlorambucil og rituximab-chlorambucil på 12% og 8%.

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

Der var flest bivirkninger hos de patienter der fik antistofbehandling. Der var 20% som fik infusionsrelateret grad III-IV bivirkninger i obinutuzumab armen men kun under den første infusion. Der var 12% i rituximab armen. Der var ingen forskel i udviklingen af infektioner i grupperne imellem der lå på mellem 11-14%(Grad III-V bivirkninger). Den største knoglemarvspåvirkning primært thrombocytopeni (10%) sås i obinutuzumab armen. I de fleste tilfælde var der tale om reversible bivirkninger. Sammenholdt med eksisterende behandlinger er bivirkningsprofilen ikke mere toksisk end ved disse behandlinger.

Som med alle monoklonale antistoffer, immunmodulerende behandlinger samt for visse traditionelle kemoterapeutika vil der være en potentiel risiko for udvikling af Progressiv multifokal leukoencefalopati (reakivering af JC-virus). Dette er ikke observeret under studiet.

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

Der er flere projekterede eller igangværende internationale undersøgelser både for kronisk lymfatisk leukæmi og for andre CD20-positive lymfomer

Multicenter, open-label, single arm studie: A Safety Study of Obinutuzumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (NCT01905943)

The Phase 1B Galton trial (GA047779g)

A Study of GA101 (RO5072759) in Combination With Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (GALTON) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01300247

Phase II Randomized Trial Comparing GA101 and Rituximab in Untreated Low Tumor Burden Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (PrE0401) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01889797

A Phase Ib/II Study of OBINUTUZUMAB Combined to LENALIDOMIDE for the Treatment of Relapsed/Refractory Follicular and Aggressive (DLBCL and MCL) B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01582776

A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+RO5072759 (GA101) in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent Non-

Hodgkin's Lymphoma (GADOLIN) ClinicalTrials.gov Identifier: **NCT01059630**
A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With
Bendamustine+RO5072759 (GA101) in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent Non-
Hodgkin's Lymphoma (GADOLIN) ClinicalTrials.gov Identifier: **NCT01059630**

Spørgsmål 13-14: Patient

- 13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?
Nej der er tale om forholdsvis mild behandling som erstatter en anden antistof behandling. Da man opnår længere progressionsfri overlevelse vil patienter i gennemsnit have længere behandlingspauser end på standardbehandling med chlorambucil med eller uden antistoffet Rituximab. I forhold til standardbehandling med chlorambucil alene er der desuden forlænget overlevelse. Det bør noteres at dette er i en patientpopulation med betydende ko-morbiditet og/eller nedsat nyrefunktion.
- 14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?
Idet der forventes at en relativt kortvarig behandling forlænger tiden til næste behandling og forlænger overlevelsen (sammenlignet med chlorambucil alene) vil mange patienter have en længere forventet restlevetid, samt en forventet gevinst hvad angår livskvalitet og socialt velvære.
Det vides endnu ikke om behandling med Gazyvaro forlænger overlevelsen i sammenligningen med det andet monoklonale antistof Rituximab.

Spørgsmål 15-20: Organisation

- 15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?
Antistoffet administreres intravenøst og adskiller sig ikke væsentligt fra andre behandlinger med monoklonale antistoffer. Det er således en del af rutinehåndtering af denne type præparater i alle hæmatologiske afdelinger og kræver ikke andet end den oplæring, der altid følger med indførelsen af ny medicin.
- 16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?
Nej, behandlingen kan varetages i allerede eksisterende rammer.
- 17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?
Der vil være behov for ekstra plejepersonale til at varetage infusionerne hvortil kommer medicinudgiften
- 18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
Sygehusapotekerne som skal indkøbe og opbevare medicinen.
- 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)?

Ingen

Spørgsmål 20-24: Økonomi

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

Nej

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

I forhold til den etablerede behandling bliver der ca. 3 ekstra ambulante besøg pr. patient. Dvs 3 x 50 = 150 ekstra besøg i DK. Tallene er meget usikre og skal betragtes som vejledende. Der er igangværende fase 3 studier med behandlingen up-front også til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi som tåler mere intensiv kemoterapi. Behovet kan således stige såfremt disse studier viser forbedret responsrater, progressionsfri og total overlevelse, idet præparatet da vil erstatte de nuværende standardbehandlinger med monoklonale antistoffer
--

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

En kur med 8 infusioner koster 41.300\$ = 225.000,- kr
--

Hidtil har kun chlorambucil tabletter været anvendt til denne patientgruppe. Så udover medicinudgiften vil der være et merforbrug af sygeplejetimer svarende til estimeret i alt 22 timer for 8 behandlinger.

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

Ingen

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Prisen kendes endnu ikke med sikkerhed.

Øvrige kommentarer

Lægemidlet er nyt og der er adskillige undersøgelser i gang både hvad angår andre sygdomme, men også hvor lægemidlet gives i kombination med andre (kendte) behandlinger. Det må forventes at indikationen vil ændre sig i de kommende år.
--

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

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 tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret 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)¹
<p>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</p>	<p>Beskriv formålet med studiet, herunder effektmål.</p> <p>For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.</p>	<p>Angiv studiets design.</p> <p>For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case- kontrol studie etc.</p> <p>Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</p>	<p>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</p>	<p>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</p>	<p>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</p>	<p>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater.</p> <p>For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</p>	<p>Angiv evidensniveau ifølge Appendix 2.</p> <p>Vurder studiets interne validitet.</p>

¹ Se appendiks 2 ”Evidensniveauer”