



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: 27.januar 2016

Lægemidlets navn: Carfilzomib (Kyprolis®)

Kontaktperson:

Navn: Henrik Gregersen

Institution: Aalborg Universitetshospital

Stilling: Overlæge

Adresse: Mølleparkvej 4, 9000 Aalborg

Telefonnummer: 97 66 38 58

E-mailadresse: henrik.gregersen@rn.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

| |
|---|
| 1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende? |
| Overlæge Henrik Gregersen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital Overlæge Niels Frost Andersen, Hæmatologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital Overlæge Robert Schou Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Holstebro Sygehus Overlæge, Professor Torben Plesner, Hæmatologisk afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle Overlæge, Per Trøllund Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg Professor Niels Abildgaard, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital Overlæge Bo Amdi Jensen, Hæmatologisk afdeling, Roskilde Sygehus Overlæge Carsten Helleberg, Hæmatologisk afdeling, Herlev Hospital Overlæge Morten Salomo, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet |
| som udgør bestyrelsen i Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG). Mini-MTV udarbejdet januar 2016. |
| 2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en? |
| Dansk Hæmatologisk Selskab og de 9 hæmatologiske afdelinger/afsnit i Danmark er informeret om ansøgningen og udarbejdelse af mini-MTV'en. |

Spørgsmål 3-12: Teknologi

| |
|---|
| 3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet? |
| Carfilzomib er indiceret til behandling af myelomatose i kombination med lenalidomid og dexamethason, når mindst én anden behandling tidligere er prøvet. Produktresumé er vedlagt. |
| 4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen? |
| Det forventes, at 120 patienter årligt vil starte behandling med carfilzomib i kombination med lenalidomid/dexamethason (for detaljer se punkt 21). |
| 5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8) |
| Tillæg af carfilzomib til standardbehandling med lenalidomid/dexamethason er et nyt behandlingstilbud til myelomatose patienter og blev godkendt af EMA november 2015. Carfilzomib tilhører gruppen af proteasomhæmmere, hvor bortezomib i en årrække har haft en fremtrædende plads i myelomatose behandlingen, men med polyneuropati som en fremtrædende bivirkning. Carfilzomib medfører i modsætning til bortezomib en irreversibel |

binding til proteasomet, og en kombination af carfilzomib og dexamethason viste forlængelse af progressions-fri overlevelse sammenlignet med bortezomib/dexamethason (ENDEAVOR studiet). I samme studie var hyppigheden af perifer polyneuropati mindre under behandling med carfilzomib/dexamethason sammenlignet med bortezomib/dexamethason.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Der er foretaget litteratur søgning den 26. januar 2016 i PubMed/MEDLINE, text søgeord: "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] AND "Multiple Myeloma"[Mesh] AND "Carfilzomib" [Mesh] efter randomiserede kliniske forsøg omhandlende carfilzomib og myelomatose. Der foreligger data fra to randomiserede fase 3 studier, hvor førstnævnte studie, ASPIRE studiet, danner grundlag for EMA godkendelsen og den aktuelle KRIS ansøgning:

Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372:142-152. (ASPIRE studiet)

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016; 17:27-38. (ENDEAVOR studiet)

Desuden 14 referencer til fase 1 og fase 2 studier med anvendelse af carfilzomib.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidensstyrken for ASPIRE studiet er 1b (se appendiks 3).

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

Standardbehandling med lenalidomid/dexamethason er et vigtigt element i behandlingen af recidiv/progression af myelomatose, og anvendes hyppigst som 2. eller 3. linjebehandling. Lenalidomid/dexamethason anvendes også som 1. linjebehandling til udvalgte ældre myelomatose patienter. Kombinationen er beskrevet i de nationale danske retningslinjer for behandling af myelomatose

(<http://www.hematology.dk/index.php/vejledninger/kliniske/mm/40-myelomatose/file>). Carfilzomib udgør således et tillæg til standardbehandlingen med lenalidomid/dexamethason.

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

Inklusionskriterium:

1. Voksne patienter med relaps eller progression af myelomatose, som havde modtaget 1-3 tidligere behandlingsregimer.

Væsentligste eksklusionskriterier:

1. Performancestatus over 2.
2. Progression under tidligere behandling med bortezomib
3. Ved tidligere behandling med lenalidomide og dexamethason
 - a. progression indenfor de første 3 måneder efter behandlingsstart
 - b. progression under behandlingen, hvis lenalidomid/dexamethason var det seneste behandlingsregime
4. Hæmoglobin < 5 mmol/l
5. Hvide blodlegemer < 1,0 mia/l
6. Blodplader < 50 mia/l eller < 30 mia/l hvis over 50% infiltration af myelomatoseceller i knoglemarven
7. Estimeret creatinin clearance < 50 ml/min.
8. Polyneuropati grad 2 med smerte eller grad 3-4

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

ASPIRE er et randomiseret, fase 3 studie med inklusion af i alt 792 patienter med recidiv eller refraktær myelomatose, der havde modtaget en til tre tidligere behandlinger. Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten carfilzomib kombineret med lenalidomid/dexamethason (396 patienter) eller lenalidomide/dexamethason (396 patienter).

Grundstammen i begge behandlingsgrupper var 4-ugers serier med tablet lenalidomide 25 mg givet på dag 1 til 21, og tablet dexamethason 40 mg givet dag 1, 8, 15, og 22

Carfilzomibgruppen:

Behandlingen bestod af tolv 4-ugers serier med intravenøst carfilzomib på dag 1, 2, 8, 9, 15, og 16 (startdosis 20 mg/m² på dag 1 og 2 i serie 1, og derpå 27 mg/m²) kombineret med lenalidomide/dexamethason.

Derpå seks 4-ugers med intravenøst carfilzomib 27 mg/m² på dag 1, 2, 15 og 16 kombineret med lenalidomid/dexamethason.

Efter disse 18 serier fortsatte patienterne med lenalidomid/dexamethason indtil progression, død eller anden årsag til studieafslutning

Kontrolgruppen:

4-ugers serier med lenalidomid/dexamethason i hele forløbet indtil progression, død eller anden årsag til studieafslutning

Nedenstående data stammer fra den publicerede artikel, der er baseret på en interimanalyse af data frem til d. 16. juni 2014.

Primær end-point var progressions-fri overlevelse (PFS), hvor median PFS var længere i carfilzomibgruppen end i kontrolgruppen:

26,3 måned [95% CI 23,3 – 30,5] vs 17,6 måned [15,0 –20.6]; hazard ratio [HR] 0,69; 95 % CI 0,57 – 0,83; P<0,0001.

Ved interimanalysen var der en trend mod forbedret median overlevelse i carfilzomibgruppen sammenlignet med kontrolgruppen:

Hazard ratio 0,79; 95% CI, 0.63 – 0.99; P = 0.04

Andelen af patienter der opnåede partiel respons eller bedre respons var højere i carfilzomibgruppen end i kontrolgruppen:

87,1% [95% CI 83,4 – 90,3] vs 66,7% [61,8 – 71,3]; P<0,001

Andelen af patienter med komplet respons (CR) eller bedre var også højere i carfilzomibgruppen end i placebogruppen:

31,8% vs 9,3% (P < 0,001)

Livskvaliteten ("healthrelated quality of life") blev forbedret i carfilzomibgruppen sammenlignet med kontrolgruppen (P<0.001)

Der var ingen signifikant forskel mellem carfilzomibgruppen og kontrolgruppen med hensyn til:

Gennemsnitlig tid til respons (1,6 måned vs 2,3 måned)

Median varighed af respons (28,6 måned vs 21,2 måned)

Bivirkninger: Antallet af patienter, der ophørte behandling p.g.a. bivirkninger var ens i carfilzomibgruppen og kontrolgruppen, nemlig henholdsvis 15,3% og 17,7%. Følgende bivirkninger blev rapporteret hyppigere i carfilzomibgruppen end i kontrolgruppen (mere end 5% overhyppighed):

Hypokaliæmi

Hoste

Øvre luftvejsinfektion

Diarré
Feber
Hypertension
Trombocytopeni
Nasopharyngitis
Muskelkramper

Antallet af bivirkninger grad 3 eller højere var i carfilzomibgruppen og kontrolgruppen:

83,7% vs 80,7%

Af specielle bivirkninger af grad 3 eller højere kan nævnes:

Dyspnø (2,8% i the carfilzomibgruppen vs 1,8% i kontrolgruppen)

Hjertesvigt (3,8% vs 1,8%)

Iskæmisk hjertesygdom (3,3% vs 2,1%)

Hypertension (4,3% vs 1,8%)

Akut nyresvigt (3,3% vs 3,1%).

Andelen af alvorlige bivirkninger ("serious adverse events") var i carfilzomibgruppen og kontrolgruppen:

59,7% vs 53,7%

Patientkarakteristika var jævnt fordelt mellem carfilzomib- og kontrolgruppen.

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

Forekomsten af visse bivirkninger var højere ved kombinationen af carfilzomib og lenalidomid/dexamethason end ved lenalidomid/dexamethason. Den samlede mængde af bivirkninger var dog ikke højere i carfilzomibgruppen i ASPIRE studiet. Det samme var tilfældet for ophør p.g.a. bivirkninger.

Patienter, der modtager behandling med carfilzomib, har mange besøg i de hæmatologiske afdelingers dagafsnit/ambulatorier (6 besøg i hver behandlingsserie a 4 uger). Der er derfor gode muligheder for at monitorere graden af bivirkninger, og modificere dosis af carfilzomib eller lenalidomid/dexamethason, hvis det er nødvendigt. Det vurderes derfor, at den mulige toksicitet til behandlingen står mål med den forventede effekt.

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

På ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/> er der registreret 47 aktive kliniske studier åbne for inklusion, hvor behandling med carfilzomib indgår i forskellige kombinationer med andre

behandlinger. To af disse er randomiserede fase 3 studier.

Spørgsmål 13-14: Patient

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

Nej

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

Carfilzomib gives intravenøst og der er derfor brug for, at patienten møder på sygehuset. Et af besøgene vil falde sammen med den sædvanlige profylaktiske behandling med intravenøs bisfosfonat og start på lenalidomid/dexamethason. Derudover vil behandlingen kræve 5 ekstra besøg på sygehuset i hver 4-ugers serie gennem de første 12 serier, og derpå 3 ekstra besøg i hver af de efterfølgende 6 serier. Det drejer sig således om 78 ekstra besøg i en 18 måneders behandlingsperiode i sygehusenes dagafsnit/ambulatorium m.h.p. behandling. Selvom den intravenøse infusionstid er kort (10 minutter) vil transport og ventetid uundgåeligt påvirke nogle patienters sociale og beskæftigelsesmæssige situation betydeligt, og det må forventes at en del patienter vil fravælge behandlingen. Til gengæld tyder ASPIRE studiet på, at patienternes livskvalitet er højere under behandling med carfilzomib-lenalidomid-dexamethason end under behandling med lenalidomid-dexamethason. Desuden vil en længere periode uden aktiv sygdom efter behandlingen påvirke patienters sociale og beskæftigelsesmæssige situation i positiv retning.

Spørgsmål 15-20: Organisation

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

Behandling med carfilzomib adskiller sig ikke fra behandling med intravenøs kemoterapi, og der forventes ingen umiddelbare bivirkninger. Anbefalingen er brug af intravenøs hydrering med isoton NaCl før de første carfilzomib infusioner m.h.p. at forebygge tumorlyse. Der er kun vanlig behov for information som ved indførelse af anden ny intravenøs behandling.

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

Nej, behandlingen kan gives i ethvert hæmatologisk dagafsnit/ambulatorium, der er vant til at håndtere intravenøs kemoterapi.

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

Behandlingen vil som beskrevet under punkt 21 medføre et meget stort antal ambulante

| |
|--|
| intravenøse behandlinger for den enkelte patient i løbet af en 18 måneders periode. |
| 18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger? |
| Der må forventes større udgifter og ressourceforbrug på sygehusapotekerne til fremstilling af det store antal carfilzomib infusioner. |
| 19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)? |
| 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? |
| <p>Det årlige antal af nye patienter i Danmark med behandlingskrævende myelomatose ligger på omkring 280. En stor del af disse både yngre og ældre vil modtage behandling med lenalidomid/dexamethason enten som 2. eller 3. linjebehandling. Nogle ældre patienter vil ikke være kandidater til supplerende behandling med carfilzomib, p.g.a. almen svækkelse og høj komorbiditet f.eks. hjertesygdom som kan udgøre en kontraindikation. Det må forventes, at en del patienter vil fravælge behandling med carfilzomib af logistiske og personlige grunde p.g.a. lang transporttid og det store tidsforbrug. Antallet af patienter, der fravælger behandlingen er vanskeligt at vurdere. Efter rundspørge til landets hæmatologiske afdelinger/afsnit er vurderingen, at 120 patienter årligt vil starte behandling med kombinationen af carfilzomib og lenalidomid/dexamethason.</p> <p>Patienterne modtager injektion carfilzomib 6 gange i hver af de første tolv 4-ugers behandlingsserier (72 infusioner), og derpå 4 gange i de næste seks 4-ugers behandlingsserier (24 infusioner). Der er således tale om 96 carfilzomib infusioner i et gennemført behandlingsforløb. Det svarer som tidligere anført til 78 ekstra ambulante besøg i forhold til standardbehandling med lenalidomid/dexamethason.</p> <p>På figur 1 i ASPIRE artiklen kan det visuelt aflæses, at 70% af patienterne, nåede til 18 måneder uden progression eller død. De øvrige 30% af patienterne døde eller havde progression inden de 18 måneder i en næsten lineær kurve. Vurderingen er derfor, at disse patienter i gennemsnit modtog behandling gennem 9 måneder. Bedømt på disse forudsætninger vil det gennemsnitlige antal af behandlinger pr. patient være $0,7 * 96 + 0,3 * 9 * 6$, altså svarende til 83,4 behandlinger. I artiklen oplyses det, at 15,3% af patienter i</p> |

carfilzomibgruppen ophørte behandling p.g.a. bivirkninger, men der foreligger ikke oplysninger på hvilket stadie af behandlingen det optrådte. Der var således 84,7%, der gennemførte behandlingen.

Baseret på ovennævnte forudsætninger er det derfor vurderingen, at den gennemsnitlige patient vil gennemføre cirka 70 behandlinger ($0,847 * 83,4$ behandlinger), svarende til cirka 12 serier med carfilzomib- lenalidomid/dexamethason.

Vurderingen er derfor, at der i løbet af et år vil blive ordineret i alt **8400** behandlinger med carfilzomib (120 patienter * 70 behandlinger/patient) som tillæg til behandling med lenalidomid/dexamethason.

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.

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

Ingen

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Der er en række usikkerheder. Patienterne i ASPIRE studiet var relativt unge (median alder 64 år i carfilzomibgruppen), og adskiller sig dermed fra de ældre danske myelomatose patienter. Desuden var patienterne selekterede p.g.a. de anvendte eksklusionskriterier. Det er derfor meget muligt, at tolerabiliteten vil være lavere og behandlingstiden kortere end forventet ud fra ovenstående beregninger. Det er meget vanskeligt at vurdere, hvor mange patienter der vil fravælge carfilzomib p.g.a. det meget store antal behandlinger. Den faste dosis af 60 mg pr. glas vil uundgåeligt medføre et spild, og dermed en højere pris end anslået.

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 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 | 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) ¹ |
|--|---|---|--|--|---|---|--|
| Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 2015; 372:142-152. (ASPIRE studiet) | Tillæg af intravenøs carfilzomib til standardbehandling med lenalidomid/dexamethason sammenlignet med standardbehandling med lenalidomid/dexamethason | Åbent, randomiseret, fase 3, multicenter studie | Inklusionsperiode mellem juli 2010 and marts 2012. Interimanalyse foretaget juni 2014. | Voksne patienter med relaps eller progression af myelomatose, som havde modtaget 1-3 tidligere behandlingsregimer. | <p>Primær end-point var progressions-fri overlevelse (PFS), hvor median PFS var længere i carfilzomibgruppen end i kontrolgruppen:</p> <p>26,3 måned [95% CI 23,3 – 30,5] vs 17,6 måned [15,0 – 20,6]; hazard ratio [HR] 0,69; 95 % CI 0,57 – 0,83; $p < 0,0001$.</p> <p>Ved interimanalysen var der en trend mod forbedret median overlevelse i carfilzomibgruppen sammenlignet med kontrolgruppen:</p> <p>Hazard ratio 0,79; 95% CI, 0.63 to 0.99; $P = 0.04$</p> <p>Andelen af patienter der opnåede partiel respons eller bedre respons var højere i carfilzomibgruppen end i kontrolgruppen:</p> <p>87,1% [95% CI 83,4 – 90,3] vs 66,7% [61,8 – 71,3]; $P < 0,001$</p> <p>Andelen af patienter med komplet respons (CR) eller bedre var også højere i carfilzomibgruppen end i placebogruppen:</p> <p>31,8% vs 9,3% ($p = 0,001$)</p> <p>Livskvaliteten ("healthrelated quality of life") blev forbedret i</p> | Selekteret patientgruppe mht. performance, comorbiditet og en række biokemiske parametre. Blandet andet relativt unge myelomatosepatienter. | 1b |

¹ Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | <i>carfilzomibgruppen sammenlignet med kontrolgruppen (P<0.001)</i> | | |
| | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|