



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: 01.02.16

Lægemidlets navn: Xalkori (crizotinib)

Kontaktperson:

Navn: Karin Holmskov Hansen

Institution: Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital

Stilling: Overlæge og Formand for DOLG (Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe)

Adresse: Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.

Telefonnummer: +4529173453

E-mailadresse: karin.holmskov@rsyd.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?
Karin Holmskov Hansen, overlæge, OUH, på vegne af DOLG
2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?
Mini-MTV'en er præsenteret for DOLG medlemmerne og efterfølgende diskuteret til DOLG møde 2. december 2015. Oplæg til miniMTV godkendt på DOLG mødet.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?								
<p>Crizotinib er indiceret til første linje behandling af voksne med anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv) fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC).</p> <p>Crizotinib er tillige indiceret til behandling af voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv) fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC).</p> <p>Pfizer Inc. XALKORI (crizotinib). Summary of Product Characteristics, 2015 er vedlagt.</p>								
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?								
<p>I Danmark diagnosticeredes 2.632 med metastaserende lungecancer (stadium IIIb – IV) i 2014 (DLCR's Årsrapport, 2014), hvoraf 37% rubriceres som adenokarcinomer.</p> <p>Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) patienter med metastaserende sygdom behandles i dag i første linje med et platinbaseret kombinationskemoterapiregime (cis-/carboplatin + vinorelbin eller pemetrexed). Herefter kan gives maintenance behandling, almindeligvis bestående af pemetrexed.</p> <p>Crizotinib er et alternativ til den nuværende første linje behandling hos patienter, der testes ALK-positive. Dette er ca. 2% af patienterne, hvilket udgør omkring 20 patienter på landsplan.</p> <p>Se nedenstående tabel med oversigt over antal patienter i første linje på landsplan.</p> <p>Tabel 1: Antal patienter relevante for crizotinib behandling i første linje på landsplan</p> <table border="1"><thead><tr><th></th><th>Antal patienter i Danmark i 2014</th></tr></thead><tbody><tr><td>Lungecancerpatienter med stadium IIIb- IV*</td><td>2.632</td></tr><tr><td>Antal patienter med adenokarcinom (37,3%*)</td><td>982</td></tr><tr><td>ALK-positive lungecancerpatienter (2%)</td><td>20</td></tr></tbody></table>		Antal patienter i Danmark i 2014	Lungecancerpatienter med stadium IIIb- IV*	2.632	Antal patienter med adenokarcinom (37,3%*)	982	ALK-positive lungecancerpatienter (2%)	20
	Antal patienter i Danmark i 2014							
Lungecancerpatienter med stadium IIIb- IV*	2.632							
Antal patienter med adenokarcinom (37,3%*)	982							
ALK-positive lungecancerpatienter (2%)	20							

Kilde: *DLCG Årsrapport 2014.
5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)
<p>Crizotinib anvendes i dag til behandling ved ovennævnte indikation i anden linje jf. DOLGs referenceprogram (http://dolg.dk/index.php?side=referenceprogram).</p> <p>Crizotinib blev den 25. november godkendt af EMA til behandling af samme patientgruppe i første linje.</p>
6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.
<p>Søgningen på PubMed ((first line[Title/Abstract]) AND crizotinib[Title/Abstract]) AND alk positive[Title/Abstract] gav 26 resultater, hvoraf 13 var review/editorials/comments/letters, 4 var cases, 3 var originalartikler uden relevans, 5 var irrelevante, og 1 var et publiceret klinisk studie.</p> <p>Det publicerede kliniske studie er Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. N Eng J Med 2014 ; 371 : 2167 -77. First-line Crizotinib versus chemotherapy in ALK- Positive Lung Cancer (PROFILE 1014). Correction to 1014 : http://www.nejm.org.proxy1.athensams.net/doi/full/10.1056/NEJMs150034</p> <p>Dette studie ligger til grund for EMA's godkendelse af crizotinib til brug i første linje behandlingen af ALK-positiv NSCLC.</p>
7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.
Solomon et al, 2014 har evidensniveau 1B (randomiseret, kontrolleret fase III forsøg)
8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)
<p>Crizotinib anvendes i dag til behandling ved ovennævnte indikation i anden linje jf. DOLGs referenceprogram (http://dolg.dk/index.php?side=referenceprogram).</p> <p>Crizotinib er netop godkendt af EMA til behandling af samme patientgruppe i første linje.</p>
9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?
<p>Det kliniske studie, som danner grundlag for EMAs godkendelse af behandling med crizotinib i første linje er Solomon BJ et al. 2014.</p> <p>Væsentligste inklusionskriterier:</p>

- ALK-positiv bekræftet ved centraliseret FISH-test
- Lokalt avanceret, tilbagevendende, eller metastatisk ikke-planocellulær NSCLC
- Ingen tidligere systemisk behandling for fremskreden sygdom
- ECOG PS 0-2
- Målbar sygdom
- Stabile, tidligere behandlede hjernemetastaser var tilladt

Væsentligste eksklusionskriterier:

- Deltagelse i andet klinisk forsøg
- Tidligere behandlet med ALK-hæmmer
- Myokardieinfarkt/ alvorlig eller ustabil angina pectoris/ coronar eller perifer bypass
- Graviditet eller amning
- Brug af medicin eller mad der hæmmer CYP3A4 indenfor de sidste 7 dage før første crizotinib dosis.

Disse patienter vil være at sammenligne med relevante første linje patienter i klinisk praksis.

Dansk Patologi Selskab (DPAS) anbefaler ALK-testning ved primær diagnostik af adenokarcinom og non-småcellet karcinom af ikke-planocellulær type ved brug af immunfarvning, fulgt op af FISH-test i tvivlstilfælde og ved positiv IHC.

(<http://www.dansktopatologi.dk/doc/pdf/Retningslinier%20for%20lungepatologi%202015.pdf>).

Målbar sygdom i henhold til RECIST 1.1, er ikke et absolut krav for initiering af behandling. Ikke målbare læsioner er tilladt.

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

Anvendelse af crizotinib som monoterapi til behandling af ALK-positiv fremskreden NSCLC med eller uden hjernemetastaser i behandlingsnaive patienter er blevet undersøgt i et multicenter, multinationalt, randomiseret åbent fase III studie (Solomon et al, 2014). Det primære formål med dette studie var at påvise, at 250 mg crizotinib oralt 2 gange dagligt var bedre end standard kemoterapi (pemetrexed 500 mg/m² i kombination med cisplatin 75 mg/m² eller pemetrexed 500 mg/m² i kombination med carboplatin) hos patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC. 343 patienter blev randomiseret – 171 patienter fik crizotinib og 169 fik kemoterapi (91 patienter fik pemetrexed + cisplatin og 78 patienter fik pemetrexed + carboplatin) og 3 patienter modtog ingen behandling.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (Progressions Free Survival - PFS) med sygdomsprogression vurderet ved en uafhængig radiologisk gennemgang (Independent Radiology Review – IRR).

De sekundære endepunkter omfattede objektiv responsrate (ORR) vurderet ved IRR, responsvarighed (Duration of Response - DR), samlet overlevelse (Overall Survival - OS), patient rapporterede resultater (Patient-Reported Outcomes - PRO) samt sikkerhed.

Patienterne kunne, hvis dette var i overensstemmelse med investigators skøn, fortsætte med den tildelte behandling efter sygdomsprogression som defineret i RECIST og efter vurdering ved IRR, hvis patienten gav indtryk af at opleve fortsat gavnlige kliniske effekter. De patienter, der var randomiseret til kemoterapi, kunne krydse over til at få crizotinib efter sygdomsprogression som defineret i RECIST og efter bekræftelse ved IRR.

Tabel 2: Effektræsultater i Solomon BJ et al. 2014.

	Crizotinib	Kemoterapi
Primært endepunkt		
Progressionsfri overlevelse (PFS) – median	10,9 (95% CI: 8,3 – 13,9) måneder	7,0 måneder (95% CI: 6,8 – 8,2) måneder
	HR = 0,45 (95% CI: 0,35 – 0,6), p <0,001	
Sekundære endepunkter		
Objektiv respons rate (ORR)	74% (95% CI: 67% – 81%)	45% (95% CI: 37% – 53%)
Responsvarighed (DR) - median	11,3 måneder	5,3 måneder
Overall Survival (OS)	NS; HR for crizotinib, 0,82 (CI: 0,54 – 1,26; p = 0,36)	

Der var ikke tilstrækkelige data for samlet overlevelse (OS) på tidspunktet for analysen af PFS. Der var ingen signifikant statistisk forskel mellem crizotinib og kemoterapi i den foreløbige analyse af OS. Der var et numerisk forbedring i OS i crizotinib armen (hazard ratio 0,82; 95% CI, 0,54 to 1,26, p =0,36). 70% af patienterne der startede i kemoterapi, blev skiftet over på crizotinib ved progression.

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

Data beskrevet herunder afspejler crizotinib eksponering hos 171 patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC, som deltog i det randomiserede fase III-studie (Solomon et al.), og hos 1.083 patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC, som har deltaget i det øvrige kliniske program (crizotinib SmPC). De alvorligste bivirkninger hos patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC er hepatotoksicitet, ILD/pneumonitis, neutropeni og forlængelse af QT-intervallet. De hyppigste bivirkninger (≥25%) hos patienter med ALK-positiv NSCLC er synsforstyrrelser, kvalme, diarré, opkastning, obstipation, ødemer, stigning i aminotransferase samt træthed.

Solomon, et al 2014:

I den kliniske undersøgelse var bivirkningerne generelt grad 1 eller 2. De hyppigste bivirkninger ved crizotinib var synsforstyrrelser (71%), diarré (61%), perifert ødem (49%) og kvalme (56%). I samme studie fandt man CTC Grad 3-4 påvirkning af følgende blodprøveparametre (aminotransferase stigning 14%, neutropeni 11%).

To patienter (1%) i crizotinib gruppen oplevede ILD, hvilket medførte permanent seponering af crizotinib. Der blev rapporteret 1 tilfælde af dødelig pneumonitis, som blev vurderet til at være relateret til crizotinib. Denne patient havde skiftet fra kemoterapi.

Udover ovenstående tilfælde af dødelig pneumonitis, blev der ikke rapporteret andre dødsfald der var relateret til behandlingen.

I kliniske studier af patienter med ALK-positiv NSCLC (n=1669), som blev behandlet med crizotinib, havde i alt 19 (1,1%) patienter hjertesvigt af enhver grad, 8 (0,5%) patienter havde grad 3 eller 4 hjertesvigt og 3 (0,2%) patienter fik hjertesvigt med dødelig udgang. Det estimeres, at der efter markedsføring er blevet behandlet mere end 14.700 patienter med crizotinib (per 25. februar 2015). Der er rapporteret hjertesvigt hos 40 patienter (0,27%), størstedelen forekom i løbet af den første måneds behandling. Der var 15 tilfælde med dødelig udgang. Der var 7 tilfælde, hvor symptomerne på hjertesvigt forsvandt efter seponering af crizotinib, i 3 af tilfældene kom symptomerne igen ved efterfølgende genoptagelse af behandlingen. Der blev ikke identificeret andre hjertesygdomme (tidligere hjertesygdom, co-morbiditet eller anden samtidig medicinering) i 3 ud af de 7 tilfælde.

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

I et randomiseret, open label fase III studie undersøges effekt og sikkerheden af crizotinib overfor kemoterapi, enten som pemetrexed/cisplatin eller pemetrexed/carboplatin, hos tidligere ubehandlede ALK-positive NSCLC patienter med metastatisk sygdom i Østasien er lige afsluttet. Studiets primære endepunkt var at demonstrere, at crizotinib er bedre end kemoterapi i forhold til forbedring af PFS. Data fra dette studie foreligger ikke endnu.

I et randomiseret, open label fase III studie undersøges alectinib overfor crizotinib hos tidligere ubehandlede ALK-positive NSCLC patienter med metastatisk sygdom. Studiets primære endepunkt er at sammenligne forbedring af PFS.

I et fase I studie undersøges den maksimale tålte dosis af forskellige kombinationer af pembrolizumab og crizotinib i ALK-positive NSCLC patienter med metastatisk sygdom.

I et fase I/II studie sammenlignes crizotinib med en ny ALK-hæmmer (PF-06463922) i ALK-positive NSCLC patienter med metastatisk sygdom.

Der er ikke igangværende undersøgelser af crizotinib i Danmark.

Spørgsmål 13-14: Patient

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

Crizotinib egner sig til behandling af NSCLC-patienter med ALK-translokation og metastaserende sygdom. Det er ca. 2% af alle NSCLC-patienter der er ALK-translokerede og patienterne skal testes forud for behandlingen med henblik på at sikre effekt af behandlingen (Gerber et Minna, Cancer Cell 2010).

Dette betyder, at kun en mindre andel af de patienter, der testes, viser sig at have den pågældende translokation. Størstedelen af de testede patienter vil ikke være kandidater til behandlingen med crizotinib, og de tilbydes anden relevant behandling.

De patienter, hvis testresultat er ALK-negativt, bliver således også tilbudt behandling i første linje og efterfølgende linjer og ingen patienter efterlades dermed uden behandlingsmuligheder ved negativt testresultat.

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

Ja, det forventes, at patienter, der behandles med crizotinib, i høj grad vil være i stand til at opretholde en tilfredsstillende tilværelse, idet behandlingen er oral og administreres af patienten selv i hjemmet.

I Solomon et al, 2014, ses en signifikant forbedring af livskvalitet (Quality of Life - QoL) samt en signifikant forbedring af fysisk-, social-, emotionel- samt rolle funktion med crizotinib sammenlignet med kemoterapi.

Afdelingens egne erfaringer med behandling i anden linje bekræfter, at patienternes livskvalitet svarer til resultaterne af de kliniske undersøgelser.

Spørgsmål 15-20: Organisation

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

Der ses ingen konsekvenser for personalet, da man er vant til at behandle med crizotinib i anden linje.

Behandling med crizotinib kræver test af en biopsi fra patienten. Testen foretages på **Afdeling for Klinisk Patologi**, som har erfaring med testen. Da testen foretages ved primær diagnostik forventes ingen forskel i antallet af test, hvis crizotinib tages i anvendelse i første linje.

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

Nej. Behandling med crizotinib er i første linje et alternativ til iv-behandling hver 3. uge med et platinbaseret kombinationskemoterapiregime evt med efterfølgende maintenance behandling. I de tilfælde, hvor crizotinib vælges i stedet for iv-behandling frigøres ressourcer (behandlingslejer og sygeplejeresourcer) på Onkologisk Afdeling, som vil kunne anvendes til andre patienter. Xalkori gives per oralt og kan udleveres ved konsultationen uden brug af behandlingslejer og kræver ikke fremmøde hver 3. uge, men kan udleveres hver 8. uge, når først patienten er i stabil fase.

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

Ingen negative konsekvenser.

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

Sygehusapoteket vil skulle foretage færre opblandinger af kemoterapi til iv-brug.

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

Patientforløbene for patienter i behandling med crizotinib vil være det samme som for den behandling, de tilbydes i dag (bortset fra medicinen incl administrationsform og lidt anden frekvens for og type af fremmøde fremmøde), så der er ingen ændringer i forhold til andre sygehuse, regioner, primærsektor mv.

Spørgsmål 20-24: Økonomi

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

Nej.

På Onkologisk Afdeling vil behandling med crizotinib finde sted inden for eksisterende rammer og vil blive udført af det personale, der i dag behandler patienterne.

Afdeling for Klinisk Patologi foretager i dag ALK-test på alle NSCLC-patienter med adenokarcinom og non-småcellet karcinom af ikke-planocellulær type ved primær diagnostik. Der vil derfor ikke være behov for yderligere test, hvis crizotinib tages i anvendelse i første linje. Testmetoden er implementeret på Afdeling for Klinisk Patologi allerede, så rammer og ekspertise er til stede.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

I Danmark diagnosticeredes 2.632 med metastaserende lungecancer (stadie IIIb – IV) i Danmark i 2014 (DLCR's Årsrapport, 2014), hvoraf 37% rubriceres som adenokarcinomer.

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) patienter med metastaserende sygdom behandles i dag i første linje med et platinbaseret kombinationskemoterapiregime (cis-/carboplatin + vinorelbin eller pemetrexed). Herefter kan gives maintenance behandling, almindeligvis bestående af pemetrexed.

Crizotinib er et alternativ til den nuværende første linje behandling hos patienter, der testes ALK-positive. Dette er ca. 2% af patienterne, hvilket udgør omkring 20 patienter på landsplan.

Se nedenstående tabel med oversigt over antal patienter i første linje på landsplan.

Tabel 3: Antal patienter relevante for crizotinib behandling i første linje på landsplan

	Antal patienter i Danmark i 2014
Lungecancerpatienter med stadie IIIb- IV*	2.632
Antal patienter med adenokarcinom (37,3%*)	982
ALK-positive lungecancerpatienter (2%)	20

Kilde: *DLCG Årsrapport 2014.

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.?

Der påføres ikke mer- eller mindreudgifter til andre sygehuse eller andre sektorer i forbindelse med ændringen af den medicinske behandling af patienterne.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Ovenstående beregninger er foretaget på baggrund af listepriserne på lægemidler. Amgros gennemfører jævnligt udbud, hvorved der ofte opnås en lavere pris på lægemidlerne. Denne skifter over tid og er i øvrigt fortrolig, hvorfor den ikke er indregnet her.

Øvrige kommentarer

Crizotinib har været anvendt siden 2012 og er derfor i Taksten, ligesom der allerede findes en aftale mellem Amgros og leverandøren om køb af crizotinib på landsplan.

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) ¹
<p>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</p>	<p>Beskriv formålet med studiet, herunder effekt mål.</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 Appendiks 2.</p> <p>Vurder studiets interne validitet.</p>
<p>Solomon BJ et al. First-line Crizotinib versus chemotherapy in ALK- Positive Lung Cancer N Eng J Med 2014 ; 371 : 2167 -77 (PROFILE 1014).</p>	<p>At vurdere effekten af crizotinib overfor kemoterapi (platindoublet + pemetrexed) i førstelinje behandling af ALK- positive NSCLC patienter målt ved median PFS.</p>	<p>RCT, open label fase III, multicenter - studie. Patienterne blev randomiseret 1:1 mellem grupperne</p>	<p>Januar 2011 – juli 2013</p>	<p>343 patienter med ALK- positiv avanceret NSCLC som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling, blev randomiseret til enten crizotinib eller kemoterapi. 171 i crizotinib gruppen og 169 i kemoterapi gruppen (3 patienter fik aldrig behandling).</p>	<p>Median PFS var primære endepunkt. mPFS for crizotinib var 10,9 måneder (95 % CI: 8,3 – 13,9) mod 7,0 måneder (95 % CI: 6,8 – 8,2) for kemoterapi. HR = 0,45 (95 % CI: 0,35 – 0,6), p <0,001. Resultatet er statistisk signifikant. Den objektive responsrate var 74 % for Xalkori (95 % CI: 67 - 81) og 45 % for platin + pemetrexed (95 % CI: 37 - 53).</p>	<p>Patienterne blev ikke tilbudt pemetrexed i maintenance, hvilket i dag er standard, men ikke var det da studiet blev designet. Overall Survival var ikke forskellig fra de to grupper da data blev opgjort. Dette skyldes formentlig muligheden for patienterne i kemoterapi gruppen at skifte til crizotinib ved progression, hvilket var tilfældet for 70% af patienterne i denne gruppe.</p>	<p>1B</p>

¹ Se appendiks 2 "Evidensniveauer"