



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: 1. februar 2016

Lægemidlets navn: Vemurafenib og Cobimetinib

Kontaktperson:

Navn: Lars Bastholt

Institution: Onkologisk afd, OUH

Stilling: Overlæge

Adresse: Sdr Boulevard 29

Telefonnummer: 6541 1738

E-mailadresse: lars.bastholt@rsyd.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

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

Udarbejdet af Dansk Melanom Gruppens Onkologi gruppe. Jeg har udarbejdet ansøgningen i samarbejde med Overlæge Inge Marie Svane, Herlev Hospital og Henrik Schmidt, Århus Universitetshospital. Vi repræsenterer tilsammen de tre afdelinger i Danmark, der behandler alle ptt med metastaserende malignt melanom.

Angiv hvem (navn, stilling, institution) der har udarbejdet mini-MTV'en, samt hvilke institutioner, organisationer, selskaber etc. vedkommende repræsenterer.

Kontaktperon – se ovenfor

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

Angiv med hvem, ibrugtagning af lægemidlet eventuelt har været drøftet. Ofte vil det være en fordel at drøfte behandling med lægemidlet med andre berørte afdelinger, specialer eller relevante samarbejdsfora.

Den nye behandlingsstrategi er drøftet mellem de tre ovenstående onkologiske afdelinger i Danmark, der behandler ptt med metastaserende malignt melanom

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Angiv til hvilken indikation, lægemidlet ønskes anvendt (for eksempel diagnose eller procedure).

Metastaserende malignt melanom med BRAF V600 mutation. Medikamentet vil blive anvendt sammen med BRAF hæmmeren (BRAFi) vemurafenib og på samme indikation

Produktresumé samt vurdering fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vedlægges.

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

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.

I Danmark har vi i 2014 behandlet 100 patienter med en BRAF-hæmmer baseret behandling. KRIS godkendte 021115 kombinationen af dabrafenib og trametinib til disse ptt. Baseret på en markant bedre toxicitetsprofil vil denne kombination være det primære valg til denne patientgruppe. Ca 10% vil udvikle moderate til svære bivirkninger af denne behandling. En del af disse patienter kan have gavn af at skifte til kombinationen af vemurafenib og cobimetinib, der targeterer de samme kinaser i MAPK-pathway-en. Vi skønner derfor at max 10% af de 100 patienter nævnt ovenfor skal behandles med den nye kombination. Ansøger vil via registrering af effekt af et behandlingsskift i DMGs database være i stand til at evaluere dette.

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

DMGs onkologigruppe registrerer alle danske ptt der behandles for metastaserende malignt melanom i en national database. Tallet er baseret på indberetning i databasen

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

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

Vi har i Danmark etableret en national behandlingsstrategi for behandling af BRAF muteret metastaserende malignt melanom med BRAFi. Dette inkluderer nedskrevne kriterier for hvilke ptt der bør tilbydes denne behandling. Det drejer sig om:

- *Patienter med stort tumorvolumen*
- *Patienter med aggressivt vækstmønster i deres melanomsygdom, inkl ptt med symptomatiske hjernemetastaser*
- *Patienter med sygdomsprogression efter standard immunterapi*

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

Det nye regime med kombination af vemurafenib og cobimetinib har vi ikke klinisk erfaring med i DK. Vi har i en længere periode behandlet ptt med vemurafenib som enkeltstof og har derfor stor erfaring med dette medikament. I lighed med de studier der har evalueret kombinationen af dabrafenib og trametinib, så har de publicerede data vedr vemurafenib og cobimetinib vist at der kommer få nye toxiciteter og specielt hudtoxicitet vil mindskes ved kombinationen. Det vil af den grund ikke kræve specielle foranstaltninger at foretage et skift fra dabrafenib/trametinib til vemurafenib og cobimetinib.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

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.

Der foreligger 3 randomiserede fase III studier, som vurderer BRAF-hæmmer behandling overfor kombineret BRAF/MEK-hæmmer behandling alene. Et af disse studier omhandler vemurafenib og cobimetinib, og dette studie indgår som støtte for denne ansøgning. Det samme studie har været grundlag for godkendelsen i FDA og EMA

<p>7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.</p> <p>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).</p> <p><i>Level 1b</i></p>
<p>8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)</p> <p>Redegør for i hvilket omfang behandlingsregimerne i de inkluderede studier kan overføres til dansk kontekst.</p> <p><i>Regimet med kombineret vemurafenib og cobimetinib kan direkte overføres til dansk kontekst, idet data er indsamlet på en patientpopulation, som er sammenlignelig med de danske ptt. Dog har vi i DK ved brug af dabrafenib og trametinib også inkluderet ptt i performance status 2.</i></p> <p>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).</p> <p><i>Der er national konsensus og der er udarbejdet nationale retningslinjer som beskrevet ovenfor.</i></p>
<p>9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?</p> <p>Angiv inklusions- og eksklusionskriterier for de inkluderede studier, herunder patienternes performancestatus, histologisk undertype, eventuelle kontraindikationer, samt subgruppeanalyser.</p> <p><i>Inklusion Co-BRIM: første linje behandling for metastatisk sygdom stabile hjernemetastaser, PS 0-1</i></p> <p>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.</p> <p><i>Der er dansk konsensus om, at danske patienter kun i tilfælde af hastig sygdomsprogression</i></p>

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).

og/eller med stor tumorbyrde vil blive tilbudt denne behandling i første linje. Desuden vil vi også tilbyde behandlingen til patienter i performance status 2 og i sjældne tilfælde PS 3. Baggrunden for denne praksis er, at vi i mange tilfælde opnår en meget hurtigt indsættende klinisk effekt og bedring af pts AT. Denne effekt kan ofte observeres allerede efter dage til få ugers behandling. Baseret på erfaringsudveksling er dette også internationalt klinisk praksis for behandling med BRAF-hæmmer, selvom de kliniske studier kun inkluderede patienter i PS 0-1.

Det er også vores erfaring at patienter med aktive CNS metastaser kan opnå gavnlig effekt, der ofte sætter hurtigere ind end effekten af strålebehandling. BRAF hæmmer anvendes derfor også i denne patientgruppe

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

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.

Der er tale om 3 store randomiserede fase III studier, der evaluerer behandling med enkeltstof BRAF-hæmmer overfor en kombination af BRAF-hæmmer og MEK-hæmmer. De to af studierne evaluerer kombinationen af dabrafenib og trametinib. Denne kombination blev godkendt af KRIS 021115. Det 3. studie (Co-BRIM) evaluerer Vemurafenib plus placebo overfor vemurafenib og cobimetinib. Det randomiserede, placebokontrollerede design sikrer en relevant kontrolgruppe. Danske ptt deltog ikke i Co-BRIM studiet(1).

Inklusionskriterierne i de tre studier var næsten ens. Co-BRIM studiet viser en signifikant forbedring af overlevelsen, forbedret respons rate og forbedret PFS ved kombinationsbehandling i forhold BRAF-hæmmer behandling alene. Data vedr. responsrater og PFS er blevet opdateret i 2015 i forhold til den oprindelige publikation fra 2014(2).

	Study	BRAF ⁱ	BRAF ⁱ / MEK ⁱ	HR
Median PFS	co-BRIM	6.2 mths	9.9 mths	0.51 (p<0.001)
Update	ASCO 2015	7.2 mths	12.3 mths	0.58
Response Rate	co-BRIM	45%	68%	P<0.001
Update	ASCO 2015	50%	70%	
Median OS	co-BRIM	17.4 mths	22.3 mths	0.70 (p=0.005)

Co-BRIM studiet bekræfter, at man ved at kombinere en BRAF-hæmmer med en MEK-hæmmer kan nedsætte risikoen for tumordannelser i huden. Man observerer således et fald i frekvensen af hyperkeratoser, keratoakantomer og spinocellulære hudcarcinomer. Dette er i overensstemmelse med medikamenternes virkningsmekanisme. Frekvensen af behandlingsinducerede spinocellulære hudcarcinomer faldt fra 11% til 2%.

Den samlede toxicitetsprofil er herudover sammenlignelig i de to arme, med uændret forekomst af træthed, pyrexia og ledgener. Fotosensitivitet er en specifik vemurafenib bivirkning, der ikke reduceres ved kombinationen. Dette er, viser vores erfaring fra behandling med enkeltstof vemurafenib, en meget generende bivirkning der nødvendiggør at patienterne konstant anvender solblokerende cremer samt afholder sig fra længerevarende udendørs ophold.

Man ser en øget frekvens gastrointestinale bivirkninger (diare, kvalme, opkastning) og også en øget forekomst af asymptomatiske forhøjede niveauer af ALAT, ASAT og CPK. Forhøjet CPK er en klasse-effekt der er kendt ved behandling med MEK-hæmmere. Okulære bivirkninger i form af nethindeløsning og chorioretinopati ses også hyppigere ved kombinationsbehandlingen.

Der er tale om genererende toxiciteter, men de er håndterbare og i lyset af den signifikante forbedrede overlevelse der er fundet ved at give kombinationsbehandlingen, vurderes det relevant at tilbyde ptt mulighed for denne kombinationsbehandling.

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.

Vi har i Danmark kunnet tilbyde kombinationsregimet med dabrafenib og trametinib siden marts 2015. Der foreligger ikke real-life data vedr behandling kombinationen af vemurafenib og cobimetinib. Data vedr behandling med kombinationen af dabrafenib og trametinib vil indgå i gruppens årsrapport for metastaserende malignt melanom, der udkommer i februar 2016.

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

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.

Idet effektprofilen for kombinationen af dabrafenib/trametinib og kombinationen af vemurafenib/cobimetinib er sammenlignelig, bliver det centralt at sammenligne toxicitetsprofilerne for de to regimer. Der er på mange områder, i overensstemmelse med den fælles mekanisme, sammenlignelige toxiciteter. Det gælder for træthed og muskel-ledsmerter, men også for kardiotoxicitet og okulær toxicitet. Desuden ses med begge kombinationer en markant reduktion i frekvensen af hudtumorer ved sammenligning med enkeltstof BRAF inhibitor.

Kombinationen af vemurafenib/cobimetinib medfører mere toxicitet end dabrafenib/trametinib. Det samlede billede viser at 63% versus 32% (combi-D) og 48% (combi-V) udvikler \geq grad 3 toxicitet, respektivt. Specifikke områder hvor vemurafenib/cobimetinib medfører mere toxicitet end dabrafenib/trametinib, omfatter gastrointestinale bivirkninger (diare), påvirkning af leverfunktionsparametre, og ikke mindst markant mere fotosensitivitet. På området pyrexia ses derimod mindre toxicitet ved kombinationen af vemurafenib/cobimetinib.

Pga den beskrevne bivirkningsprofil, vil vi kun vælge at tilbyde denne kombination med vemurafenib og cobimetinib til ptt som ikke tåler behandling med dabrafenib og trametinib (specielt pyrexia).

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

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, blindede mv.), samt om studiet gennemføres med inddragelse af dansk datamateriale.

Ingen igangværende studier, der vurderer effekten af kombinationsbehandling med BRAF-hæmmer og MEK-hæmmer

Spørgsmål 13-14: Patient

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

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

Ingen. Specielt fordi effekten bedrer overlevelsen med samtidig bedre toxicitetsprofil ifht vemurafenib som enkeltstof.

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

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.

Som et delstudie af Co-BRIM er der i 2015 ved 2 videnskabelige kongresser præsenteret data vedr patienternes livskvalitet i studiet(3). Det konkluderes, at kombinationsbehandlingen medfører en signikant forbedring i sygdomsrelaterede symptomer, mindre søvnløshed, bedre social funktion og mindre smerter. I stduiet havde man på forhånd defineret hvad man anså fro at være en klinisk meningsfuld forbedring af livskvaliteten. I henhold til denne definition var forskellen i forbedret livskvalitet ikke signifikant.

Spørgsmål 15-20: Organisation

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

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.

Behandlerteams på de 3 onkologiske afdelinger er erfarne i at håndtere samt informere om denne type behandling.

Alle tre afdelinger videreuddanner løbende eget personale samt andre relevante specialegrupper

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

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

Behandlingen kræver ikke særlige fysiske rammer og kan varetages i eksisterende Onkologiske behandlingsafsnit.

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

Behandlingen med dabrafenib/trametinib allerede implementeret i efteråret 2015 på de 3 behandlende afdelinger, og der er god erfaring med håndtering af behandlingen.

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?

Der vil blive tale om rutinemæssige vurderinger af hjertefunktionen (LVEF) undervejs i behandlingsforløbet, samt et antal øjenlægeundersøgelser på klinisk indikation.

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)?

Behandlingen med dabrafenib og trametinib erstattede et eksisterende behandlingstilbud med dabrafenib som monoterapi. Kombinationen af vemurafenib/cobimetinib vil kun blive tilbudt til ptt med intolerabel toxicitet af dabrafenib/trametinib. Det vil i alle tilfælde anvendes til patienter som er i et behandlings-/kontrolforløb på en af de 3 behandlende onkologiske afdelinger. Det vil derfor ikke påvirke samarbejdet med andre sygehuse eller primærsektor.

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.?

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.

Ingen

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

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.

Der skønnes på landsplan at være ca 100 patienter per år som kunne være kandidater til behandling med en kombination af en BRAF-hæmmer og en MEK-hæmmer. Et typisk behandlingsforløb består af et ambulant fremmøde hver 4. uge til ordination af behandling og kontrol for bivirkninger. Gennemsnitlig behandlingstid estimeres til 11-12 mdr, svarende til den mediane progressionsfrie overlevelse.

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

Behandling med lægemidlet kan give mer- og mindre udgifter 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 mindre udgifter) 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-/mindre udgiftsberegninger for relevante praksisser.

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.?

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

Der forventes ikke at være merudgifter for andre sygehusektorer da disse patienter ved alvorlige bivirkninger indlægges på de behandlende onkologiske afdelinger til udredning og behandling.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Angiv usikkerheder forbundet med ovenstående beregninger.

De anførte priser er baseret på den erfaring vi har opnået ved behandling af disse ptt med dabrafenib/trametinib.

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
Larkin J et al Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. NEJM, 2014. 371(20):1867- 76	At vise om kombineret vemurafenib og cobimetinib kan øge effekten i forhold til Vemurafenib alene hos BRAF positive ptt m metastaserende melanom	Randomiseret fase III multicenter studie m 1:1 randomisering, og dobbelblindet design. Primært endepunkt: PFS. Sek. endepunkt: OS, Response Rate, Toxicitet	Januar 2013 - januar 2014.	1049 ptt blev screenet fra centre over hele verden. Central analyse af BRAF status afgjorde muligheden for inklusion i studiet. 495 ptt randomiseret Nøgle kriterier: -ECOG PS: 0-1 -stabile hjernemetastaser	HR for PFS: 0.51 (95% c.l.: 0.39-0.68, p<0.001. median PFS var 9.9 mdr vs 6.2 mdr. RR øget fra 45% til 68%, p<0.001 Generel bivirkningsprofil sammenlignelig m 62% grad 3-4 i kombinationsarmen mod 58% i Vemurafenib. Frekvens af hudkræft faldt fra 11% til 2%	Signifikant forbedret PFS med samtidig uændret toxicitet i et velgennemført randomiseret klinisk studie	Level 1b
Atkinson V et al: Improved overall survival (OS) with cobimetinib + vemurafenib in advanced BRAF-mutated melanoma and biomarker correlates of efficacy. Proc SMR 2015 LBA1.	At vise om kombineret vemurafenib og cobimetinib kan øge overlevelsen i forhold til Vemurafenib alene hos BRAF positive ptt m metastaserende melanom	Randomiseret fase III multicenter studie m 1:1 randomisering, og dobbelblindet design. Primært endepunkt: PFS. Sek. endepunkt: OS, Response Rate, Toxicitet	Januar 2013 - januar 2014.	1049 ptt blev screenet fra centre over hele verden. Central analyse af BRAF status afgjorde muligheden for inklusion i studiet. 495 ptt randomiseret Nøgle kriterier: -ECOG PS: 0-1 -stabile hjernemetastaser	HR for OS: 0.70 (95% c.l.: 0.55-0.90, (p=0.005). Median OS øget fra 17.4 mdr til 22.3 mdr.	Signifikant forbedret OS i et velgennemført randomiseret klinisk studie	Level 1b
Larkin J et al Update of PFS and correlative	Se ovenfor	Se ovenfor	Se ovenfor	Se ovenfor	HR for PFS: 0.58 (95% c.l.: 0.46-0.72. median PFS var 12.3 mdr vs	Opdateret signifikant forbedret PFS med samtidig uændret	Level 1b

² Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

biomarker analysis from coBRIM: Proc ASCO 2015, abst 9006.					7.2 mdr. RR øget fra 50% til 70%	toxicitet i et velgennemført randomiseret klinisk studie	
Dreno et al: Quality-of-Life (QoL) assessment in pts with metastatic melanoma receiving combination of vemurafenib and cobimetinib. Proc ASCO 2015, abst 9021	At vise om kombineret vemurafenib og cobimetinib kan øge livskvaliteten i forhold til Vemurafenib alene hos BRAF positive ptt m metastaserende melanom	Se ovenfor	Se ovenfor	Se ovenfor	Det konkluderes, at inden for alle funktionelle domæner og symptomer, scorer ptt i kombinationsbeh bedre end ptt i enkeltstofbeh. Mean score var imidlertid ikke ændret signifikant i forhold til præ-defineret Klinisk Meningsfuldt score. De største forskelle blev observeret inden for søvnløshed, social funktion, træthed og smerter.	96.7% af patienterne besvarede QoL skemaerne. Det betyder en høj validitet af de fundne resultater. Man fandt ikke en klinisk meningsfuld forbedring i QoL for ptt behandlet med kombinationen af vemurafenib og cobimetinib	Level 1b

Referencer

1. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(20):1867-76.
2. Larkin JMG, Yan Y, McArthur GA, Ascierto PA, Liskay G, Maio M, et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. *ASCO Meeting Abstracts*. 2015;33(15_suppl):9006.
3. Dreno B, Bartley K, Ascierto PA, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Quality-of-life (QOL) assessment in patients (pts) with metastatic melanoma receiving vemurafenib (V) and cobimetinib (C). *ASCO Meeting Abstracts*. 2015;33(15_suppl):9021.
4. Atkinson V, Larkin J, McArthur G et al. Improved overall survival (OS) with cobimetinib + vemurafenib in advanced BRAF-mutated melanoma and biomarker correlates of efficacy. *SMR meeting abstract*, 2015: LBA1