



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: 27.2.2015

Lægemidlets navn: **Angiv lægemiddelstof (angiv handelsnavn)**

Nintedanib Ofev®

Kontaktperson:

Navn: Elisabeth Bendstrup

Institution: Aarhus Universitetshospital, Lungemedicinsk Afdeling B

Stilling: Overlæge

Adresse: Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C

Telefonnummer: +45 7846 2201

E-mailadresse: kabend@rm.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

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

Overlæge, ph.d., Elisabeth Bendstrup, Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus.
Overlæge, ph.d. Saher Shaker, Lungemedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital
Overlæge Helle Dall Madsen, Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital

Alle tre afdelinger har højt specialiseret funktion i Lungemedicin og er hver især et af de tre centre i Danmark som har ansvaret for udredning og behandling af patienter med interstitielle lungesygdomme (lungefibrose).

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

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

Ingen andre parter har været inddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en, men nintedanib har været diskuteret nationalt og internationalt blandt fibroslæger.
Andre specialer eller parter vil ikke blive berørt af ibrugtagning af nintedanib, da udredning og behandling af IPF er centraliseret til de 3 ovenfor anførte afdelinger.

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.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

IPF – Idiopatisk pulmonal fibrose. Den hyppigste lungefibroseform med ca. 3-400 ptt i Danmark. Prognosen er dårlig med en gennemsnitlig overlevelse på 3-5 år efter diagnose.

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

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

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

De sidste 3½ år er ca. 110 patienter sat i pirfenidonbehandling på landsplan. Indikationen for nintedanib vil være IPF. Nintedanib vil overvejende blive brugt til patienter med bivirkninger til pirfenidon eller andre komorbiditeter, hvor pirfenidon anses for mindre optimalt. Det er svært at vurdere, hvor stor en del af disse ptt, der skal i behandling med nintedanib i stedet, men ca. 50-60 ptt årligt vil formentlig skulle i nintedanib-behandling i Aarhus, Gentofte og Odense.

Det er ikke muligt at anføre en udførlig beregningsalgoritme idet der ikke foreligger sikre epidemiologiske data for IPF. Indtrykket er, at antallet af nydiagnosticerede IPF patienter er stigende, men der foreligger ikke nøjagtige tal.

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

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

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

Der eksisterer kun ét enkelt antifibrosemiddel, så et alternativ er velkomment. Nintedanib's bivirkningsprofil adskiller sig fra pirfenidon, så det vil tilbydes ptt, der ikke tolererer pirfenidon, eller som har visse komorbiditeter. Nintedanib er godkendt til hele sygdomsspektret, dvs. også patienter med svært nedsat lungefunktion (i modsætning til pirfenidon).

Nintedanib er omtalt i Dansk Lungemedicinsk Selskab's retningslinje om IPF.

Sundhedsstyrelsens specialeplan fra 2010 anbefaler, at IPF patienter med behandlingsbehov alene udredes og behandles på de tre højt specialiserede lungemedicinske afdelinger.

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

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

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Det er ganske enkelt, da der kun foreligger 3 studier, INPULSIS-1 og INPULSIS-2, som er fase III studier og TOMORROW, som er fase II studie.

Alle studier er randomiserede, placebokontrollerede studier, som viser, at nintedanib signifikant mindsker progressionen af IPF bedømt på fald i lungefunktion, og også, omend i mindre grad, mindsker risikoen for akutte exacerbationer i IPF; en tilstand der er forbundet med 85-90% mortalitet.

En medicinsk teknologivurdering bør så vidt muligt baseres på dokumenteret viden. En vurdering af den foreliggende evidens skal bygge på principperne for litteratursøgning og -

vurdering, jf. appendiks 1.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Alle studier er af høj kvalitet og viser signifikant effekt.

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

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

Behandlingen kan tvangsfrit indføres uden behov for andre eller yderligere undersøgelser eller kontrolforløb, end hvad IPF patienter allerede tilbydes.

Specifikke retningslinjer for nintedanib forefindes ikke, men der findes en retningslinje om IPF fra Dansk Lungemedicinsk Selskab.

Generelt er der blandt de tre danske fibrosecentre (Odense, Aarhus og Gentofte) enighed om behandlingsregimer og indikation m.m.

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

Angiv endvidere, om der er national konsensus om et dansk behandlingsregime. Hvis dette ikke er tilfældet, noteres de forskellige regimer. Såfremt der findes kliniske retningslinjer for behandlingsregimerne i Danmark, henvises der hertil (gerne med link).

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

Diagnosen sikker IPF eller mulig IPF. Diagnosen blev stillet iht. ATS/ERS statement om IPF 2011.

I studierne er kun inkluderet patienter med FVC > 50% af forventet og diffusionskapacitet > 30% af forventet. Nintedanib er dog godkendt til alle sværhedsgrader af IPF i EMA.

Inklusionskriterier:

Alder > 40 år

IPF < 5 år

FVC > 50%

DLCO 30 - 79%

HRCT indenfor de seneste 12 måneder

Prednisolon < 15 mg dgl

.

Eksklusionskriterier:

Højdosering steroid, azathioprin, NAC

Abnormal lever laboratory parameter

Hjertesygdom

Forventet lungetransplantation i de næste 6 mdr

AK-behandling

Behandling med pirfenidone, cyclofosfamid,

ciclosporin, forsøgsmedicin indenfor 8 uger

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

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).

subgruppeanalyser.

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

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

Nintedanib mindsker signifikant progressionen af IPF bedømt på fald i lungefunktion, som halveres og også, omend i mindre grad, risikoen for akutte exacerbationer i IPF. Det årlige fald i FVC var -114,7 ml med nintedanib versus -239,9 ml med placebo (difference 125,3 ml; 95% konfidensinterval [CI], 77,7 til 172,8; $p < 0,001$) i INPULSIS-1 og -113,6 ml med nintedanib versus -207,3 ml med placebo (difference 93,7 ml per år; 95% CI 44,8 til 142,7; $p < 0,001$) i INPULSIS-2. Der var ingen signifikant forskel mellem nintedanib og placebogruppen mht. tid til første akutte exacerbation i INPULSIS-1 (hazard ratio med nintedanib, 1,15; 95% CI, 0,54 to 2,42; $p = 0,67$), mens man i INPULSIS-2 fandt en signifikant længere tid med nintedanib versus placebo til første akutte exacerbation (hazard ratio, 0,38; 95% CI, 0,19 to 0,77; $p = 0,005$).

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

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

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

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

Den hyppigste bivirkning er diarre, som sås hos 63% men kun førte til ophør med behandlingen for < 5%. Derudover kvalme (26%) og opkastninger (11%).

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

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

Der er et enkelt amerikansk/canadisk studie om nintedanib i IPF versus placebo, der inkluderer patienter. Derudover er der extension studier af INPULSIS. Der er flere studier med nintedanib til behandling af forskellige former for cancer.

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

Spørgsmål 13-14: Patient

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

Nej, ikke udover de til enhver tid gældende overvejelser /diskussion, som man altid tager med enhver IPF patient omkring behandling, effekt og bivirkninger. Der er erfaringen at langt de fleste patienter er glade for, at der nu er en behandlingsmulighed.

Med den meget dårlige prognose disse patienter har, kan man snarere diskutere, om det er etisk rimeligt ikke at have mulighed for forskellige behandling.

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

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

Sygdomsprogression bremses, hvilket for nogle patienter medfører mulighed for at fastholde tilknytningen til arbejdsmarkedet længere og deltage i sociale aktiviteter.

I INPULSIS studierne fandtes ikke nogen signifikant forskel på livskvalitetsscores mellem placebo og nintedanib.

Angiv hvordan patientens livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet. Overvejelserne bør sammenholdes med gængs praksis og eventuelle alternativer, samt inddrage eksisterende studier vedrørende livskvalitet.

Spørgsmål 15-20: Organisation

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

Som altid skal der udarbejdes nye patientinformationer m.m. og personalet skal oparbejde erfaring med det nye præparat. Afdelingernes personale er i forvejen vant til at håndtere patienter med IPF, så det forventes ikke at ibrugtagning af nintedanib kræver nogen særlig oplæring.

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

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

Nej.

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

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

Ingen. Disse patienter henvises og følges i forvejen overvejende på de højt specialiserede afdelinger.

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?

Ingen.

IPF patienter henvises i forvejen fra såvel andre Lungemedicinske Afdelinger i region Midt, som sygehusene i Region Nord til Århus, fra Lungemedicinske Afdelinger i region Syd til Odense og fra Lungemedicinske Afdelinger i region Sjælland og Hovedstaden til Gentofte Hospital.

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)?

Der vil ikke være behov for ændringer.

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

Spørgsmål 20-24: Økonomi

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

Nej

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

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Ikke det store – patienter, som opfylder indikationen for f.eks. pirfenidon, men ikke tåler det, følges ambulant med samme kadence, som de behandlede.

Angiv de nationale aktivitetsmæssige konsekvenser pr. år, f.eks. hvor mange patienter på landsplan der forventes at blive behandlet indenfor et år, jf. spørgsmål 4. Aktivitetsmæssige konsekvenser kan afhængig af omstændighederne opgøres ud fra antal patienter, antal udskrivelser, antal ambulante besøg, antal sengedage, DRG-vægte m.v.

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

Merudgiften er lægemidlets pris. Under forudsætning af 50 ptt årligt påbegynder nintedanib

svarer det til $50 \cdot 12 \cdot 20,587 = 12.352.200$ mill Dkr.

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

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

Såfremt der ikke er konsensus om gængs praksis (jf. spørgsmål 8) noteres dette, og der foretages mer-/mindreudgiftsberegninger for relevante praksisser.

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

Ingen.

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

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Vores mangel på solide epidemiologiske data medfører en mindre usikkerhed. Baseret på forbruget af pirfenidon synes estimatet dog nogenlunde validt. Hvis IPF patienter med lungefunktion med $FVC < 50\%$ og $DLCO < 30\%$ behandles vil tallet formentlig fordobles. Uanset behandling eller ej vil de fleste af disse patienter have en begrænset restlevetid

Angiv usikkerheder forbundet med ovenstående beregninger.

Øvrige kommentarer

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
 - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
 - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
 - EuroScan Database
<http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
 - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library)
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
 - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
 - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
 - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
 - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.

Dokumentation af litteratursøgning

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

Appendiks 2

Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

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

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattertitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) ²
<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>

² Se appendiks 2 "Evidensniveauer"