

Mini-MTV skema til brug for vurdering af et lægemiddel.

Hospitalerne i Region Midtjylland anvender skemaet til vurdering af et lægemiddel i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS). Region Midtjylland anvender endvidere samme skema til vurderinger af lægemidler på andre områder, som ikke vurderes af KRIS.

Mini-MTV skemaet er til brug for vurdering af lægemidler med markedsføringsgodkendelse, og der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer reviewede studier.

Mini-MTV skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Generelt anbefales det, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering jf. Metodehåndbog for Medicinsk Teknologivurdering på www.sst.dk

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål er en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidens tabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af forslagets 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: 16.3.2015

Lægemidlets navn: Votrient (pazopanib)

Kontaktperson:

Navn: Philip Rossen

Institution: Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Stilling: Overlæge, ph.d.

Adresse: Nørrebrogade 44, 8000 Århus C

Telefonnummer:

E-mailadresse: philross@rm.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?
Philip Rossen, overlæge, ph.d., Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital. Akmal Safwat, overlæge, dr.med., Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital, bestyrelsesmedlem Dansk Sarkom Gruppe. Udarbejdet februar 2015
2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?
Ovennævnte behandlingsansvarlige overlæger samt afdelingsledelsen, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
Pazopanib anvendt ved metastatisk bløddelssarkom (aSTS). Produktresumé samt vurdering fra European Medicines Agency (EMA) vedlagt.
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
Der forventes at kunne behandles ca. 20 ptt. på landsplan pr. år.
5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)
Pazopanib vil på anførte indikation være yderligere behandlingsmulighed ved sygdomsprogression efter foreliggende og eksisterende standardbehandlinger. Lægemidlet anvendes på nuværende tidspunkt på danske sarkomcentre.
6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.
Der er foretaget litteratursøgning og vurdering i henhold til principperne beskrevet i appendiks 1. Se vedhæftede 'litteraturliste'.
7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.
Evidensniveau for nedenfor beskrevne studie (PALETTE):1b jævnfør appendiks 3.
8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)
Behandlingsregimerne i de inkluderede studier kan og er overført til dansk kontekst. National

konsensus foreligger.	
9:	Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?
<p>Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012.</p> <p>Inkluderbare ptt var 18 år eller derover med metastatisk STS. Verificeret billeddiagnostisk sygdomsprogression og tidligere behandlet med mindst et og maksimalt 4 behandlingsregimer. Inklusionskriteriet krævede WHO performance status på 0 eller 1, fravær af CNS metastaser, acceptabel knoglemarvsfunktion, nyrefunktion, leverfunktion og hjertefunktion samt fravær af følgende gennem de forudgående 6 måneder: myokardieinfarkt, stentning, ustabil angina, bypass operation, symptomatisk perifer karsygdom klasse $\geq 3/4$ eller kongestiv hjertesygdom. Blodtryk < 150/90 evt under anvendelse af antihypertensiva. Patienter med cerebrale insulter, lungeemboli eller DVT gennem seneste 6 måneder ekskluderedes, hvilket også var tilfældet for ptt med klinisk betydende GI-sygdom gennem 6 måneder, aktiv blødning, større kirurgi, sårhelingsproblemer eller traumer indenfor de seneste 28 dage. Tidligere behandling med angiogenese inhibitorer eller VEGF var ikke tilladt. De hyppigste STS undertyper kunne inkluderes fraset liposarkomer, embryonale rhabdomyosarkomer, PNET, GIST og dermatofibrosarkomer.</p>	
10:	Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?
<p>Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012.</p> <p>369 ptt blev randomiseret i en 2:1 ratio til hhv pazopanib (n=246) eller placebo (n=123). Median progressionsfri overlevelse (PFS) var 4.6 måneder for pazopanib sammenlignet med 1.6 måneder for placebo. Samlet overlevelse var 12.5 måneder for pazopanib versus 10.7 måneder for placebogruppen. Hyppigste bivirkninger var fatigue (49% for placebo vs 65% for pazopanib), diarre (16% vs 58%), kvalme (28% vs 54%), vægttab (20% vs 48%) og hypertension (7% vs 41%). Livskvaliteten (QoL) blandt ptt behandlet med pazopanib var ikke signifikant dårligere end for placebogruppen, data vedrørende QoL foreligger dog ikke efter 12. uge. Den mediane relative dosisintensitet var 100% for placebo vs 96% for pazopanib.</p>	
11:	Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?
Hyppigste bivirkninger anført ovenfor. Votrient generelt veltolereret.	
12:	Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?
Se under litteratursøgning. Liste vedhæftet.	

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?
Det forventes at patienternes livskvalitet, sociale og eventuelle beskæftigelsesmæssige situation kan påvirkes i positiv retning ved behandling med pazopanib. Foreliggende studier har påvist forbedret median progressionsfri overlevelse ved anvendelse af pazopanib overfor placebo, dette vil potentielt kunne forbedre patientoplevelt livskvalitet.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?
Nej.
16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?
Nej.
17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?
Da pazopanib er et behandlingstilbud udover eksisterende standardbehandlinger for metastatisk STS vil det betyde ambulante aktivitetsudvidelse medførende øget behov for især ambulatoriekapacitet.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
Radiologiske, klinisk biokemiske samt nuklearmedicinske afdelinger vil opleve aktivitetsudvidelse ifm. hhv. statusscanninger, blodprøvekontroller samt kontrol af kardiell pumpefunktion.
19: Hvordan påvirker varetagelse af behandling med lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (for eksempel som følge af ændringer i patientforløbet pga. den nye behandling)?
Primærsektoren kan evt blive inddraget i løbende blodtryksskontrol samt evt. antihypertensiv behandling under pazopanibbehandling – ellers ingen umiddelbar samarbejds påvirkning til andre sektorer.

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>Som tidligere anført forventes ca. 20 patienter behandlet med pazopanib for metastatisk bløddelssarkom nationalt pr. år. Da PFS iht PALETTE-studiet for pazopanib var 4.6 måneder, og da pazopanib vanligt anvendes som sidste-linie behandling, baseres skønnede udgifter på mediant 4.6 måneders behandling.</p> <p>Medicinudgifter: Pazopanib, dgl. dosis 800 mg, 30 dage: 26.738 kr. Nationalt pr. år: 2.459.896 kr.</p> <p>Yderligere undersøgelser: Blodprøver: 100.000 kr. CT-scanninger: 280.000 kr. Nationalt pr. år: 380.000 kr.</p> <p>Personaleressourcer: 0.1 speciallæge a 800.000 kr: 80.000 kr. 0.2 sygeplejerske a 400.000 kr: 80.000 kr. 0.1 lægesekretær a 350.000 kr: 35.000 kr. Nationalt pr. år: 195.000 kr.</p> <p>Samlede skønnede merudgifter: Nationalt pr. år: 3.034.896 kr.</p>
22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?
Merudgiften pr. patient pr. år: 151.745 kr.
23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?
Ingen væsentlige fraset som anført evt. blodtryksskontrol i primærsektoren.
24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?
<p>Der foreligger usikkerhed om det estimerede antal patienter, som nationalt forventes at kunne modtage pazopanib for metastatisk bløddelssarkom.. De estimerede 20 patienter er baseret på det antal patienter (n=11), som i det forgangne år har modtaget pazopanib på Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital.</p> <p>Herudover foreligger naturligvis usikkerheder med hensyn til skønnede udgifter vedr. blodprøvetagning, scanninger samt personaleressourcer.</p>

--

Øvrige kommentarer

--

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

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

Litteratursøgning

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

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

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

Dokumentation af litteratursøgning

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

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

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

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

Appendiks 2

Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en 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 tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

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

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) ¹
<i>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</i>	<i>Beskriv formålet med studiet, herunder effektmål. For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.</i>	<i>Angiv studiets design. For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case- kontrol studie etc. Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</i>	<i>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</i>	<i>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</i>	<i>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</i>	<i>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater. For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</i>	<i>Angiv evidensniveau ifølge Appendix 2. Vurder studiets interne validitet.</i>
Winette T A van der Graaf et al. On behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet 2012; 379:1879-86	Studiet har til formål at undersøge effekten af pazopanib versus placebo på progressionsfri overlevelse blandt patienter med metastatisk bløddelssarkom efter standard kemoterapi.	Design: Randomiseret kontrolleret forsøg (RCT). Multicenterstudie med detagelse af 72 institutioner i 13 lande.	Data er indsamlet mellem oktober 2008 til februar 2010.	Patientgruppen består af patienter med dissemineret bløddelssarkom fraset liposarkomer, som er progredieret på standardbehandling. Data var tilgængelige fra 239 patienter i interventionsgruppen og 123 i placebogruppen.	Median progressionsfri overlevelse i interventionsgruppen: 4.6 mdr (95% CI 3.7-4.8) Placebogruppen: 1.6 mdr (95% CI 0.9 – 1.8)	Studiepopulationens størrelse findes fuldt ud acceptabelt. Frafaldet er særledes beskedent. Standardbehandlingen i Danmark er i vid udstrækning sammenlignelig med internationale behandlingsalgoritmer hvorfor overførbareheden til danske behandlingsregimer findes gældende.	Evidensniveau 1b

¹ Se appendiks 2 ”Evidensniveauer”
