

## Mini-MTV skema til brug for vurdering af et lægemiddel i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (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. 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](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 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: 02.11.2014

### Lægemidlets navn: Bevacizumab

#### Kontaktperson:

Navn: Hanne Havsteen

Institution: Onkologisk afdeling R, Herlev Hospital

Stilling: overlæge

Adresse: Onkologisk Afdeling R, 54 B1, Herlev Hospital

Telefonnummer: 38 68 47 14

E-mailadresse: hanne.havsteen@regionh.dk

#### Spørgsmål 1-2: Indledning

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

Hanne Havsteen, overlæge onkologisk afd. R, Herlev Hospital, Københavns Universitet

Karina Dahl Steffensen, overlæge, onkologisk afd. Vejle sygehus

Bente Lund, overlæge, onkologisk afd. Ålborg sygehus

Svend Åge Engelholm, overlæge Finsencentret, Rigshospitalet

Som repræsentanter for ovariecancer arbejdsgruppen under DGCG

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

ovennævnte i samarbejde med de øvrige medlemmer af arbejdsgruppen.

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Lægemidlet ønskes anvendt til følgende indikation:

Platin-resistent recidiverende epitelial ovariecancer, tuba eller peritonealcancer:

Bevacizumab er, i kombination med paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin, indiceret til behandling af voksne patienter med platin-resistent recidiverende epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som ikke har gennemgået mere end to kemoterapiregimer, og som ikke tidligere har fået behandling med bevacizumab, andre VEGF-hæmmere eller med VEGFreceptor-mårettede lægemidler.

Produktresumé og European Medicines Agency (EMA)s Assessment report er vedlagt.

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

Der diagnosticeres årligt ca. 450 patienter med ovariecancer, som typisk gennemgår kirurgisk intervention og kemoterapi. Af disse patienter vil ca. 70 % eller ca. 315 patienter opleve recidiv, og ca. 25 % af disse patienter vil have platinresistent første recidiv, altså indenfor 6 måneder efter sidste platin dosis svarende til ca. 80 patienter per år. En del af disse (med restsygdom) har fået bevacizumab som en del af deres 1. linje behandling, Skønsmæssigt drejer det sig om ca. 30-40 % af patienterne, så ca. 50 patienter med første recidiv, som er platinresistent vil opfylde kriterierne for bevacizumab. I øvrigt vil alle 315 patienter blive platinresistente på et tidspunkt, så beregningerne forudsætter at de resterende  $315-50=265$  patienter har fået avastin enten first line eller som platin sensitive, hvilket næppe er situationen aktuelt.

Det vurderes, at ca. 100 patienter på årsplan vil opfylde kriterierne for behandling med bevacizumab.

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

Behandling af ovariecancer-patienter, som recidiverer indenfor 6 måneder efter afslutning på platinbaseret kemoterapi og som behandles uden for protokol, tilbydes i dag et af følgende cytostatiske behandlinger: liposomal doxorubicin, paclitaxel, topotecan, etoposid, gemcitabine og eventuelt tamoxifen. Behandlingseffekten er utilfredsstillende med median PFS på 3-4 mdr. derfor blev effekten af at tillægge bevacizumab til kemoterapi undersøgt.

Studie MO22224, hvor også danske patienter deltog, evaluerede bevacizumabs virkning og sikkerhed i kombination med kemoterapi til platinresistent, recidiverende epitelial ovariecancer, tubacancer og primær peritonealcancer. Patienterne var progredieret mindre end 6 måneder efter seneste platinbehandling, som bestod i mindst 4 platinbehandlingsserier.

Studiet var designet som et åbent, randomiseret, 2-armet fase III-forsøg af bevacizumab plus kemoterapi (paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin) versus kemoterapi alene. Studiet, omfattede i alt 361 patienter og viste signifikant bedre resultat på det primære endepunkt, median Progressionsfri overlevelse (PFS) fra 3,4 måneder til 6,7 måneder ved tillæg af bevacizumab til kemoterapi i forhold til kemoterapi-armen ( $p < 0,0001$ ). Den samlede overlevelse i den endelig analyse, viste median OS på henholdsvis 13,3 mdr. i kemoterapi-armen versus 16,6 mdr. i bevacizumab plus kemoterapiarmen, dette var ikke statistisk signifikant ( $p = 0,2711$ ). Bevacizumab blev givet i en dosis på 10 mg/kg hver 2. uge eller 15 mg/kg hver 3. uge, hvis det blev anvendt i kombination med topotecan 1,25 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5 hver 3. uge. Behandling med bevacizumab fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

<p>6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.</p> <p>Den kliniske evidens for bevacizumab til recidivbehandling af platinresistent recidiverende epitelial ovariecancer er gennemgået af EMAs Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) i forbindelse med den godkendte ovariecancer indikation.</p> <p>Søgning efter randomiserede, kontrollerede undersøgelser af bevacizumabs effekt til recidivbehandling af platinresistent ovariecancer er sket på MedLine (PubMed) september 2014 med følgende søgeord: "bevacizumab and platinum resistant ovarian cancer and phase III". Resultatet var to artikler, baseret på AURELIA studiet, som ligger til grund for godkendelsen af indikationen, og som er publiceret i Journal of Oncology i 2014 (vedlagt). CHMP rapporten er tilgængelig på EMAs hjemmeside og er vedlagt.</p> <p>Søgning på systematiske oversigtsartikler og meta-analyser i Cochrane Library september 2014 på følgende søgeord: "bevacizumab and platinum resistant ovarian cancer" gav 0 resultater.</p>
<p>7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.</p>
<p>1b</p> <p>8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)</p> <p>Der findes ingen standardbehandling for patienter, der får progression under platinbehandling eller som får recidiv inden for de første 6 måneder. De bedst dokumenterede kemoterapeutika er liposomalt doxorubicin, topotecan, ugentlig paclitaxel, gemcitabin og etoposid. Patienter, som recidiverer mindre end 6 måneder efter afslutning på platinbaseret kemoterapi og som behandles uden for protokol, tilbydes et af disse kemoterapiregimer.</p> <p>Kemoterapi regimerne i Danmark svarer til regimerne i AURELIA studiet, og danske patienter deltog i studiet.</p> <p>AURELIA studiet, omfattede i alt 361 patienter, som fik kemoterapi (paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin) alene eller i kombination med bevacizumab.</p> <p>Kemoterapi-armen (kemoterapi alene) bestod i en af følgende behandlinger efter lægens valg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> som 1-times i.v.-infusion på dag 1, 8, 15 og 22 hver 4. uge.</li> <li>• Topotecan 4 mg/m<sup>2</sup> som 30-minutters i.v.-infusion på dag 1, 8 og 15 hver 4. uge eller 1,25 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5 i.v. over 30 minutter hver 3. uge.</li> <li>• Pegyleret liposomal doxorubicin (PLD) 40 mg/m<sup>2</sup> hver 4. uge. I første behandlingsserie i.v. infusion med 1 mg/min i.v., derefter som en times infusion.</li> <li>• Kemoterapi+bevacizumab-armen:</li> <li>• Den valgte kemoterapi blev kombineret med bevacizumab 10 mg/kg i.v. hver 2. uge (eller bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uge, hvis anvendt i kombination med topotecan 1,25 mg/m<sup>2</sup> på dag 1-5 hver 3. uge) og med fortsat behandling med bevacizumab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter, som var behandlet med kemoterapi alene, kunne efter progression krydse over til behandling med bevacizumab alene.</li> </ul> <p>Kliniske retningslinier er tilgængelige på DGCGs hjemmeside under Guidelines, Ovariecancer 4. udgave april 2014.</p> <p>Link <a href="http://www.dgcg.dk/images/retningslinier/Retningslinier_ovariecancer_april_2014.pdf">http://www.dgcg.dk/images/retningslinier/Retningslinier_ovariecancer_april_2014.pdf</a></p>
<p>9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?</p> <p>INKLUSIONSKRITERIER I AURELIA (MO2224) STUDIET:</p> <p>Histologisk dokumenteret platinresistent epitelial cancer udgået fra ovarier, æggeledere eller</p>

peritoneum af følgende typer: adenokarcinom (NOS), clear celle adenokarcinom, endometroidt adenokarcinom, malign Brenner's tumor, blandet epitelialt karcinom, mucinøst adenokarcinom, serøst adenokarcinom, transitional celle karcinom og udifferentieret karcinom.

Progression indenfor 6 måneder efter seneste platinbehandling, som bestod i minimum 4 platinbehandlingsserier.

Maksimalt 2 tidligere anti-cancer behandlinger.

Målbar sygdom i henhold til RECIST 1.0 eller vurderbar i henhold til Gynecologic Cancer Intergroup (GCI) CA-125 kriterier, og med behov for kemoterapi.

Patienterne var 18 år eller mere og havde Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 0–2.

Forventet levetid fra indtrædelse i protokol  $\geq 12$  uger.

#### EKSKLUSIONSKRITERIER I AURELIA (MO22224) STUDIET:

Patienter med lavmaligne tumorer (f.x. borderline tumorer)

Tidligere strålebehandling af bækken eller abdomen

Progression under platinbehandling

Operation indenfor 4 uger inden forsøgets start eller forventet behov for større operation under behandlingen

Utilstrækkelig knoglemarvsfunktion, utilstrækkelige koagulationsparametre og utilstrækkelig lever- og nyrefunktion

Tidligere CNS sygdom, ikke relateret til cancer, symptomatiske CNS- metastaser

Præeksisterende perifer neuropati  $\geq$  CTC grad 2 i paclitaxel gruppen

Trombotiske eller hæmoragiske sygdomme i anamnesen eller tegn herpå

Ukontrolleret hypertension, venstre ventrikels uddrivningsfraktion under institutionens nedre grænse for normalområdet i PLD gruppen

Tarmobstruktion i anamnesen, herunder subokklusiv sygdom med relation til den underliggende sygdom samt abdominale fistler, gastrointestinal perforation eller intra-abdominal absces

Ikke helende sår, ulcus eller knoglefraktur

Alvorlig aktiv infektion, der kræver intravenøst antibiotikum og/eller hospitalsindlæggelse ved optagelse i forsøget

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

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), som var signifikant bedre i kombinationsarmen med HR = 0.48; 95 % CI, 0.38 to 0.60 (two-sided unstratified log-rank test  $P < 0.001$ )

Median PFS var 3,4 måneder for kemoterapi-armen versus 6,7 måneder i kombinations-armen ( $p < 0,0001$ ).

De sekundære endepunkter var responsrate, overall survival (OS), sikkerhed og Patient-reported outcome (PRO). Objektive responsrater var henholdsvis 12,5 % i kemoterapi-armen og 28,2 % i kemoterapi + bevacizumab-armen.

Den endelige analyse viste median OS på 13,3 måneder i kemoterapi-armen versus 16,6 måneder i kombinations-armen, dette var ikke statistisk signifikant ( $p=0,2711$ ).

De eksploratoriske PFS- og OS-analyser af kemoterapi-kohorten (paclitaxel, topotecan og pegyleret liposomal doxorubicin) er inkluderet i Bevacizumab (bevacizumabs) produktresumé, se Tabel 22 i vedlagte).

Ang. Sikkerhed, se punkt 11.

Stockler et al. J Clin Oncol, 32 har rapporteret effekten af bevacizumab på Patient-reported outcome (PRO). Den primære hypotese var, at flere patienter som fik bevacizumab plus kemoterapi, ville opnå  $\geq 15\%$  absolut forbedring i QLQ-OV28 abdominal/GI symptom skala ved uge 8/9 sammenlignet med den gruppe, som kun fik kemoterapi. Antal patienter med  $\geq 15\%$  absolut forbedring var 21,9 % i kemoterapi + bevacizumab-armen versus 9,3 % i kemoterapi-armen.

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

Bevacizumab har en velkendt bivirkningsprofil baseret på data fra kliniske undersøgelser indenfor allerede godkendte indikationer.

De hyppigst observerede bivirkninger i alle kliniske studier hos patienter, som fik bevacizumab, var hypertension, træthed eller asteni, diarré og abdominalsmerter.

De fleste bivirkninger forekommer under samtidig behandling med kemoterapi.

I den ovennævnte undersøgelse (AURELIA) som ligger til grund for indikationen for bevacizumab til recidiverende platin resistent ovariecancer, er bivirkningsprofilen i overensstemmelse med dette.

Bivirkninger af speciel interesse ved bevacizumab behandling blev oplevet af 40,3 % af patienter i kemoterapi-armen sammenlignet med 57,0 % med kemoterapi + bevacizumab-armen.

Bevacizumab-behandling var associeret med øget hypertension ( $\geq$ grad 2) 20 % vs. 7 %, proteinuri ( $\geq$ grad 3) 2 % vs. 0 %, GI perforation ( $\geq$ grad 2) 2,2 % vs. 0 %, fistler/absces ( $\geq$ grad 2) 2 % vs. 0 %, blødning ( $\geq$ grad 3) 1 % vs. 1 %, arterielle tromboemboliske hændelser ( $\geq$ grad 3) 2 % vs. 0 %; venøse tromboemboliske hændelser ( $\geq$ grad 3) 3 % vs. 4 %, kongestiv hjertesygdom (CHF) ( $\geq$ grad 3) 1 % vs. 1 % og Posteriort reversibelt encefalopati syndrom (PRES) 1 % vs. 0 %.

Hæmatologisk toksicitet  $\geq$  grad 3 var ens i de to behandlingsarme. I løbet af studieperioden var der 5 dødsfald i hver arm (2,8 % af patienter) som ikke kunne relateres primært til sygdomsprogression.

8,8 % af patienterne i kemoterapi-armen og 43,6 % i kemoterapi + bevacizumab-armen fik seponeret behandlingen på grund af bivirkninger, hovedsageligt grad 2-3.

I undergruppen af patienter  $<65$  år fik 8,8 % i kemoterapi armen seponeret behandlingen på grund af bivirkninger mod 50 % i kombinationsarmen.

Mediantiden til seponering var 5,2 måneder i kemoterapi + bevacizumab-armen sammenlignet med 2,4 måneder i kemoterapi-armen.

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

Bevacizumabs effekt undersøges i en lang række igangværende undersøgelser inden for ovariecancer, men der er ikke fundet andre fase III studier med bevacizumab til platinresistent, recidiverende ovariecancer ved søgning efter dette.

I Danmark er der deltagelse i to kliniske forsøg med bevacizumab til ovariecancer, som gennemføres i

primærbehandlingen af ovariecancer:

ROSIA: et-armet, fase IIIb undersøgelse, som undersøger sikkerheden ved længere tids bevacizumab behandling i kombination med kemoterapi.

BOOST: to-armet, randomiseret, fase III undersøgelse, som undersøger effekten af længere tids bevacizumab enkelt-stof behandling (15 mdr. vs. 30 mdr.) efter kombination med carboplatin og paclitaxel.

### Spørgsmål 13-14: Patient

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

Bevacizumab-behandling vurderes ikke at medføre utryghed, ubehag eller angst hos patienterne.

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

Stockler et al. J Clin Oncol har rapporteret resultatet af livskvalitetsmålingerne fra AURELIA studiet, målt blandt andet med EORTC Quality of Life Questionnaire –Ovarian Cancer Module 28 (QLQ-OV28) og Functional Assessment of cancer Therapy-Ovarian Cancer symptom index (FOSI). Målingerne blev foretaget ved baseline og hver 8/9 uge indtil sygdomsprogression, og disse parametre blev forbedret, hos patienter som fik bevacizumab og kemoterapi. Livskvaliteten synes således ikke negativt påvirket af bevacizumab, men det må erkendes, at patienterne bindes til hospitalet ved regelmæssige fremmøder, indtil progression eller seponering af anden årsag.

### Spørgsmål 15-20: Organisation

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

Bevacizumab anvendes allerede på de onkologiske afdelinger i Danmark, og personalet som behandler patienter med ovariecancer, er fortrolige med information af patienterne, observation og behandling af bivirkninger samt indgift af bevacizumab. Der skønnes derfor ikke at være behov for yderligere uddannelse, ligesom arbejdsmiljøproblemer ikke ventes at ville forekomme.

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

Nej, behandling med bevacizumab kræver ikke andre rammer, end der findes i forvejen

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

Varetagelsen af behandlingen vil medføre flere fremmøder for patienterne, og personalet skal ordinere og indgive bevacizumab, men dette skønnes ikke forskelligt fra den allerede anvendte bevacizumabbehandling som første linjebehandling af ovariecancer

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

Ingen. Patienterne skal evalueres under behandlingen, men det gælder også for eventuelt andre

behandlinger, som patienterne ville få, hvis de ikke blev tilbudt bevacizumab.

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)?

Behandling med bevacizumab kan medføre hypertension, og det vil være væsentligt, at patientens praktiserende læge er informeret om dette og kan varetage hypertensionsbehandling, hvis det bliver aktuelt.

### Spørgsmål 20-24: Økonomi

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

Nej

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Idet der henvises til pkt. 4, skønnes det, at ca. 100 patienter årligt vil være kandidater til bevacizumab ved platinresistent recidiv. Tallet må dog tages med forbehold, idet der er betydelig usikkerhed, og man må forvente, at flere patienter md tiden vil få bevacizumab som led i 1. linje behandlingen og således ikke få det tilbudt senere.

Behandlingen kræver ambulant fremmøde hver 3. uge, indlæggelse kun ved komplikationer f.eks. tarmperforation, som vil ramme ca. 3 patienter/år

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

Bevacizumab til recidiverende platin resistent ovariecancer vil blive givet som tillæg til eksisterende kemoterapi.

Ifølge AURELIA modtager patienterne 10 mg/kg hver 2. uge (eller 15 mg/kg hver 3. uge) i i alt 6 serier af 4 uger (median behandlingstid i undersøgelsen), svarende til 120 mg/kg pr. patient uanset valgt kemoterapi.

Det antages at patienterne i gennemsnit vejer 65 kg.

Listepriisen for Bevacizumab pr. 22.september 2014 er 24,43 kr./mg.

Dette svarer til en **behandlingspris pr. patient** på:  $120 \text{ mg/kg} \times 65 \text{ kg} \times 24,43 \text{ kr/mg} = \underline{190.554 \text{ kr.}}$  for et behandlingsforløb

For de 100 patienter svarer dette til en årlig merudgift på i alt  $100 \times 190.554 \text{ kr.} = \underline{19.055.400 \text{ kr.}}$

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

Ingen

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Antallet af patienter er lidt vanskeligt at beregne, da tiltagende centralisering har betydet, at flere patienter opereres makroradikalt

**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) <sup>1</sup>
<p>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</p>	<p>Beskriv formålet med studiet, herunder effektmål.</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 Appendix 2.</p> <p>Vurder studiets interne validitet.</p>
<p>Reference: Pujade-Lauraine et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III trial, J Clin Oncol, 2014; 32:1302-1308</p>	<p>Formålet med undersøgelsen var at vurdere effekten af tillæg af bevacizumab til kemoterapi versus kemoterapi alene hos patienter med platinresistent tilbagevendende ovariecancer. Det primære effektmål er investigator vurderet progressionsfri overlevelse= PFS.</p>	<p>Randomiseret fase III, åben label multicenter forsøg med to arme</p>	<p>Fra oktober 2009 til april 2011 blev 361 patienter inkluderet.</p> <p>Data cut-off for primære analyse var 14. november 2011. Data cut-off for finale OS analyse var 25. januar 2013</p>	<p>Voksne patienter med platinresistent tilbagevendende ovariecancer, som allerede har modtaget 1 til 2 kemoterapi-behandlinger.</p> <p>De 361 patienter var fordelt på kemoterapiregimer på følgende måde: PLD n = 126 Paclitaxel n = 115 Topotecan n = 120</p> <p>182 patienter fik kemoterapi alene og 179 fik tillæg af bevacizumab.</p>	<p><b>PFS:</b> Investigatorvurderet: HR = 0,48; 95 % CI (0,38;0,60), p&lt;0,001, (Ustratificeret, 2 sided) Median PFS gevinst = 3,3 mdr. (fra 3,4 mdr.(95 % CI; 2,2-3,7) til 6,7 mdr.( 95 % CI;5,7-7,9)</p> <p>Stratificeret analyse: HR= 0,42 (0,32;0,53), p&lt;0,001,</p> <p><b>ORR:</b> målt med RECIST alene: 11,8 % i kemoterapi-armen og 27,3 % i kemoterapi+ bevacizumab-armen.</p> <p><b>OS:</b> HR = 0,85 (95 % CI, 0,66;1,08) P&lt;0,174 Median OS = 13,3 måneder (95 % CI, 11,9;16,4) i kemoterapi</p>	<p>Åbent studie, men efterfølgende er der lavet uafhængig vurdering af skanninger med samme resultat for PFS.</p> <p>Overkrydsning til bevacizumab efter progression for patienter i kemoterapi behandling kan have påvirket overlevelses resultat.</p>	<p>1 b</p>

<sup>1</sup> Se appendiks 2 ”Evidensniveauer”

					armen versus 16,6 måneder (95 % CI, 13,7;19,0) med bevacizumab		
<i>Reference: Stockler et al. Patient-Reported Outcome Results From the Open-Label Phase III AURELIA Trial Evaluating Bevacizumab-Containing Therapy for platinum-Resistant Ovarian Cancer</i>	Formålet med et af forsøget sekundære endepunkter var bl.a. at fastslå bevacizumab behandlingens effekt på Patient Reported Outcomes med focus på abdominale/GI symptomer. Den primære PRO hypotese var at flere patienter som fik bevacizumab plus kemoterapi end kemoterapi alene, ville opnå $\geq 15\%$ absolut forbedring i QLQ-OV28 abdominal/GI symptom skala ved uge 8/9.	Randomiseret fase III, åben label multicenter forsøg med to arme. Patient Reported Outcome blev målt med: EORTC QLQ-OV28  EORTC QLQ-C30  Functional Assessment of cancer Therapy-Ovarian Cancer symptom index (FOSI)	Fra oktober 2009 til april 2011 blev 361 patienter inkluderet.  PRO spørgsmåls-skemaer blev udfyldt ved baseline og derefter for hver 2. serie indtil progression af sygdom.  Uge 8/9 blev defineret som analyse punkt, og uge 16/18 som sekundær analysepunkt	Patienter, som indgik i AURELIA blev alle bedt om at udfylde PRO skemaer.  Udfyldte baseline spørgsmålskemaer var tilgængelig for 89 % af patienter for QLQ-OV28 og 94 % patienter for QLQ-C30.  PRO evaluerbar population var n=162 i kemoterapi-armen og n=155 i bevacizumab plus kemoterapi- armen	Abdominal/GI symptomer (QLQ-OV28): Ved uge 8/9 var resultatet at antal patienter som rapportede $\geq 15\%$ absolut forbedring var 21,9 % i kemoterapi + bevacizumab-armen versus 9,3 % i kemoterapi-armen. Forskellen var signifikant. Forskel 12,7 % (95 % CI, 4,4%;20,9%) p= 0,002  FOSI: Ved uge 8/9 flere patienter i bevacizumab plus kemoterapi-armen opnåede $\geq 15\%$ forbedring i FOSI score i forhold til kemoterapi-armen, henholdsvis 12,2 % vs 3,1 %. Forskel 9,0 % (95 % CI, 2,9%;15,2%) p= 0,003	Compliance er en vigtig faktor for livskvalitets målinger	1 b