



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: 30. juli 2016

Lægemidlets navn: Carfilzomib (Kyprolis®)

Kontaktperson:

Navn: Niels Frost Andesen

Institution: Aarhus Universitetshospital

Stilling: Overlæge

Adresse: Tage-Hansens Gade 2, 8000 Aarhus C

Telefonnummer: 78 46 78 58

E-mailadresse: nielande@rm.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

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

Overlæge Niels Frost Andersen, Hæmatologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital
Overlæge Henrik Gregersen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
Overlæge Robert Schou Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Regionshospitalet Holstebro
Overlæge, Professor Torben Plesner, Hæmatologisk afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle
Overlæge, Per Trøllund Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg
Professor Niels Abildgaard, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital
Overlæge Bo Amdi Jensen, Hæmatologisk afdeling, Roskilde Sygehus
Overlæge Carsten Helleberg, Hæmatologisk afdeling, Herlev Hospital
Overlæge Morten Salomo, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet

som udgør bestyrelsen i Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG).
Mini-MTV udarbejdet juli 2016.

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

Dansk Hæmatologisk Selskab og de 9 hæmatologiske afdelinger/afsnit i Danmark er informeret om ansøgningen og udarbejdelse af mini-MTV'en.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Carfilzomib er indiceret til behandling af myelomatose i kombination med lenalidomid og dexamethason, eller dexamethason alene, når mindst én anden behandling tidligere er prøvet.

I denne mini-MTV ansøges om godkendelse til anvendelse af kombinationen carfilzomib/dexamethason.

Produktresumé er vedlagt.

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

Det forventes, at 130 patienter årligt vil starte behandling med carfilzomib i kombination med dexamethason (for detaljer se punkt 21).

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

Tillæg af carfilzomib til standardbehandling med lenalidomid/dexamethason blev godkendt

af EMA i november 2015, og godkendt som standardbehandling af KRIS i marts 2016. Kombinationen carfilzomib/dexamethason er en ny behandlingsmulighed til myelomatose patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandlingslinje.

Carfilzomib tilhører gruppen af proteasomhæmmere, hvor bortezomib i en årrække har haft en fremtrædende plads i myelomatose behandlingen, men med polyneuropati som en fremtrædende bivirkning. Carfilzomib har, i modsætning til bortezomib, en irreversibel binding til proteasomet, og en kombination af carfilzomib/dexamethason viste forlængelse af progressions-fri overlevelse (PFS) sammenlignet med bortezomib/dexamethason (ENDEAVOR studiet). I samme studie var hyppigheden af perifer polyneuropati mindre under behandling med carfilzomib/dexamethason sammenlignet med bortezomib/dexamethason.

Der er flere behandlingsmuligheder til myelomatose patienter behandlet med mindst én tidligere behandling. I fagudvalget vedrørende myelomatose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) er der en pågående opdatering af behandlingsvejledningen for myelomatose og indplacering af nye lægemidler godkendt af KRIS til standardbehandling.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Der er foretaget litteratur søgning den 18. juli 2016 i PubMed/MEDLINE, text søgeord: "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] AND "Multiple Myeloma"[Mesh] AND "Carfilzomib" [Mesh] efter randomiserede kliniske forsøg omhandlende carfilzomib og myelomatose. Der foreligger data fra to randomiserede fase 3 studier, hvor førstnævnte studie, ENDEAVOR studiet, danner grundlag for EMA godkendelsen og den aktuelle KRIS ansøgning:

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016; 17:27-38. (ENDEAVOR studiet)

Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372:142-152. (ASPIRE studiet)

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidensstyrken for ENDEAVOR studiet er 1b (se appendiks 3).

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

Standardbehandling med bortezomib/dexamethason er et vigtigt element i behandlingen af recidiv/progression af myelomatose, og anvendes hyppigst som 2. eller 3. linje behandling. Bortezomib anvendes også som 1. linje behandling i kombination med melphalan og

prednison til en del ældre myelomatose patienter og i induktionsbehandlingen før højdosis melphalan med stamcellestøtte til yngre myelomatose patienter. Behandlingerne er beskrevet i de nationale danske retningslinjer for behandling af myelomatose (<http://www.hematology.dk/index.php/vejledninger/kliniske/mm/40-myelomatose/file>).

Carfilzomib/dexamethason udgør således en ny standardbehandling til myelomatose patienter behandlet med én tidligere behandling.

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

I ENDEAVOR studiet, hvor carfilzomib/dexamethason afprøves overfor bortezomib/dexamethason er der følgende væsentlige in- og eksklusionskriterier:

Væsentligste inklusionskriterie:

1. Voksne patienter med relaps eller progression af myelomatose, som havde modtaget 1-3 tidligere behandlingsregimer

Væsentligste eksklusionskriterier:

1. Performancestatus over 2
2. Progression < 6 måneder efter tidligere behandling med bortezomib eller carfilzomib
3. < partiel respons på mindst 1 tidligere behandling
4. Hvide blodlegemer < 1,0 mia/l
5. Blodplader < 50 mia/l eller < 30 mia/l hvis over 50% infiltration af myelomatose celler i knoglemarven
6. Estimeret creatinin clearance < 15 ml/min
7. Polyneuropati grad 2 med smerte eller grad 3-4 indenfor 14 dage før randomisering
8. Hjerter pumpefunktion (LVEF) < 40%
9. Myokardieinfarkt < 4 måneder før randomisering
10. Hjertesvigt NYHA klasse III og IV

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

ENDEAVOR er et randomiseret, fase 3 studie med inklusion af i alt 929 patienter med recidiv eller refraktær myelomatose, der havde modtaget en til tre tidligere behandlinger. Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten carfilzomib/dexamethason (464 patienter) eller bortezomib/dexamethason (465 patienter).

Carfilzomibgruppen:

Behandlingen bestod af 4-ugers serier med intravenøst carfilzomib på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 (startdosis 20 mg/m² på dag 1 og 2 i serie 1, og derpå 56 mg/m²) kombineret med dexamethason peroralt 20 mg dag, 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23. Hver behandlingsserie var på 28 dage. Behandlingen fortsatte til progression eller uacceptable toksicitet.

Bortezomibgruppen:

Behandlingen bestod af 21 dages serier med bortezomib 1,3 mg/m² (intravenøst eller subkutan) på dag 1, 4, 8 og 11. Samt dexamethason peroralt 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12. Hver behandlingsserie var på 21 dage. Behandlingen fortsatte til progression eller uacceptabel toksicitet.

Nedenstående data stammer fra den publicerede artikel, der er baseret på en interim analyse af data frem til den 10. november 2014.

Primær end-point var progressions-fri overlevelse (PFS), hvor median PFS var længere i carfilzomibgruppen end i bortezomibgruppen:

18,7 måned [95% CI 15,6 – NE] versus 9,4 måned [8,4 – 10,4]; hazard ratio [HR] 0,53; 95 % CI 0,44 – 0,65; P<0,0001.

Den observerede hazard ratio på 0,53 indebærer en 47% reduktion af risiko for progression eller død.

Ved interim analysen var data vedrørende det sekundære end-point overlevelse (OS) immature med kun 163 (33%) events (dødsfald) af de 496 events nødvendige for den endelige analyse. Den mediane follow-up for OS for carfilzomibgruppen var 12,5 (9,6 – 16,6) måneder og 11,9 (9,3 – 15,9) måneder i bortezomibgruppen. Der var 75 dødsfald i carfilzomibgruppen og 88 i bortezomibgruppen (HR 0,79 (95% CI 0,58 – 1,08; P=0,13)).

Andelen af patienter der opnåede et respons var højere i carfilzomibgruppen end i bortezomibgruppen; 77% (95% CI 73-81) versus 63% (58-67), Odds ratio (OR) 2,03 (95% CI 1,52 – 2,72); P<0,0001.

Andelen af patienter med meget godt partiel respons (VGPR) eller bedre var højere i carfilzomibgruppen end i bortezomibgruppen; 54% versus 29%, P<0,0001.

Andelen af patienter med komplet respons (CR) eller bedre var også højere i carfilzomibgruppen end i bortezomibgruppen; 13% versus 6%, P=0,001.

For carfilzomibgruppen og bortezomibgruppen var:

Gennemsnitlig tid til respons (1,1 måned versus 1,1 måned)

Median varighed af respons (21,3 måned versus 10,4 måned)

Median varighed af behandling (39,9 uger versus 26,8 uger)

Patientkarakteristika var jævnt fordelt mellem carfilzomib- og bortezomibgruppen.

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

Forekomsten af visse bivirkninger var højere/lavere ved kombinationen af carfilzomib/dexamethason end med bortezomib/dexamethason. Den samlede mængde af bivirkninger var dog ikke højere i carfilzomibgruppen end i bortezomibgruppen.

De hyppigste \geq grad 3 bivirkninger var i henholdsvis carfilzomibgruppen og bortezomibgruppen:

Anæmi (14% versus 10%)
Hypertension (9% versus 3%)
Trombocytopeni (8% versus 9%)
Pneumoni (7% versus 8%)

Med hensyn til perifer neuropati var der signifikant flere tilfælde i bortezomibgruppen:

Neuropati \geq grad 2 (6% versus 32%), OR 0,14 (95% CI 0,09 – 0,21); $P < 0,0001$

I ENDEAVOR-studiet blev der set alvorlige bivirkninger hos 48% (224) i carfilzomibgruppen og 36% (162) i bortezomibgruppen. I carfilzomibgruppen ophørte 57% af patienterne med behandlingen mens det var 75% i bortezomibgruppen.

Dosisreduktion på grund af bivirkninger skete hos 23% af patienterne i carfilzomibgruppen og 48% i bortezomibgruppen. I bortezomibgruppen var neuropati relaterede bivirkninger årsag til 62% af tilfældene af dosisreduktion mens det kun var 7% i carfilzomibgruppen. Den mediane relative dosis intensitet var 93% i carfilzomibgruppen og 86% i bortezomibgruppen.

Patienter der modtager behandling med carfilzomib/dexamethason eller bortezomib/dexamethason har hyppige besøg i de hæmatologiske afdelingers dagafsnit/ambulatorier (ca. 2 per uge). Der er derfor gode muligheder for at monitorere graden af bivirkninger, og modificere dosis af lægemidlerne.

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

På ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/> er der registreret 44 aktive kliniske studier åbne for inklusion, hvor behandling med carfilzomib indgår i forskellige kombinationer med andre behandlinger.

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?

Administrationsformen af Carfilzomib (iv. administration) og bortezomib (sc. administration) gør, at patienter i behandling med lægemidlerne har et fysisk fremmøde på sygehuset for at få behandlingen. På 12 uger vil der være 18 besøg for patienter behandlet med carfilzomib/dexamethason og 16 for patienter behandlet med bortezomib/dexamethason.

Selvom den intravenøse infusionstid (ca. 30 minutter) og subkutane injektionstid (ca. 2 minutter) er kort, vil det med transport og ventetid uundgåeligt påvirke nogle patienters sociale og beskæftigelsesmæssige situation.

Spørgsmål 15-20: Organisation

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

Behandling med carfilzomib adskiller sig ikke fra behandling med intravenøs kemoterapi, og der forventes ingen infusionsrelaterede bivirkninger. Anbefalingen er brug af intravenøs hydrering med isoton NaCl før de første carfilzomib infusioner mhp. at forebygge tumorlyse. Der er kun vanlig behov for information som ved indførelse af anden ny intravenøs behandling.

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

Nej, behandlingen kan gives i ethvert hæmatologisk dagafsnit/ambulatorium, der er vant til at håndtere intravenøs kemoterapi.

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

Behandlingen vil som beskrevet under punkt 21 medføre flere ambulante intravenøse behandlinger. I henhold til data fra ENDEAVOR studiet vil en patient behandlet med bortezomib/dexamethason i gennemsnit få 36 injektion bortezomib, mens der i gennemsnit vil blive givet 60 carfilzomib infusioner.

Da effekten er bedre af carfilzomib/dexamethason vil patienterne være i en længerevarende

behandling. Hvilket vil betyde flere ambulante besøg.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
Da der gives flere behandlinger vil Sygehusapotekerne skulle lave flere præparationer.
19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?
Ingen.

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>Det årlige antal af nye patienter i Danmark med behandlingskrævende myelomatose ligger på omkring 280. En stor del af disse både yngre og ældre vil modtage behandling med bortezomib/dexamethason enten som 2. eller 3. linjebehandling. Nogle ældre patienter vil ikke være kandidater til behandling med carfilzomib/dexamethason, p.g.a. almen svækkelse og høj komorbiditet f.eks. hjertesygdom som kan udgøre en kontraindikation.</p> <p>Det vurderes at 130 patienter årligt vil starte behandling med kombinationen af carfilzomib/dexamethason.</p> <p>Patienterne modtager infusion carfilzomib 6 gange i hver af de 4-ugers behandlingsserier. I ENDEAVOR-studiet var den mediane varighed af behandling med carfilzomib/dexamethason 39.9 uger. Hvilket svarer til 60 carfilzomib infusioner.</p> <p>Vurderingen er derfor, at der i løbet af et år vil blive ordineret i alt 7800 behandlinger med carfilzomib (130 patienter * 60 behandlinger/patient).</p>
22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?
Der er indgået en såkaldt innovativ aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres.

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

Ingen

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Der er en række usikkerheder. Patienterne i ENDEAVOR-studiet var relativt unge (median alder 65 år i carfilzomibgruppen), og adskiller sig dermed fra de ældre danske myelomatose patienter. Desuden var patienterne selekterede p.g.a. de anvendte eksklusionskriterier. Det er derfor meget muligt, at tolerabiliteten vil være lavere og behandlingstiden kortere end forventet ud fra ovenstående beregninger.

Den faste dosis af 60 mg pr. ampul vil uundgåeligt medføre et spild, og dermed en højere pris end anslået.

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.	Prospektiv 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")	"Patognomiske" 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.	Retrospektiv 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.		
C	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.
	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 tomme fællesregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på økonomisk teori.	

	tommelfingerregler.	tommelfingerregler.	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, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) ¹
Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016; 17: 27-38. (ENDEAVOR studiet)	Sammenligning af carfilzomib/dexamethason med bortezomib/dexamethason	Åbent, randomiseret, fase 3, multicenter studie	Inklusionsperiode mellem 20. juni 2012 og 30. juni 2014. Interim analyse foretaget november 2014.	Voksne patienter med relaps eller progression af myelomatose, som havde modtaget 1-3 tidligere behandlingsregimer.	Primær end-point var progressions-fri overlevelse (PFS), hvor median PFS var længere i carfilzomibgruppen end i bortezomibgruppen: 18,7 måned [95% CI 15,6 – NE] versus 9,4 måned [8,4 – 10,4]; hazard ratio (HR) 0,53; 95 % CI 0,44 – 0,65, P<0,0001. Ved interim analysen var data vedrørende det sekundære end- point overlevelse (OS) immature. Den mediane follow- up for OS for carfilzomibgruppen var 12,5 [9,6 – 16,6] måneder og 11,9 [9,3 – 15,9] i bortezomibgruppen. Der var 75 dødsfald i carfilzomibgruppen og 88 i bortezomibgruppen (HR 0,79 [95% CI 0,58 – 1,08; P=0,13]). Andelen af patienter der opnåede et respons var højere i carfilzomibgruppen end i bortezomibgruppen; 77% [95% CI 73-81] versus 63% [58-67]. Odds ratio (OR) 2,03 [95% CI 1,52 – 2,72]; P<0,0001. Andelen af patienter med meget godt partiel respons (VGPR) eller bedre var højere i carfilzomibgruppen end i bortezomibgruppen; 54% versus 29%, P<0,0001. Andelen af patienter med komplet respons (CR) eller bedre var også højere i carfilzomibgruppen end i bortezomibgruppen; 13% versus 6%, P=0,001.	Selekteret patientgruppe mht. performance, comorbiditet og en række biokemiske parametre. Blandt andet relativt unge myelomalolose patienter.	1b

