



## 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](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: 15.Maj 2016

Lægemidlets navn: **Ramucirumab (Cyramza)**

### Kontaktperson:

Navn: Lene Bæksgaard

Institution: Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Stilling: Overlæge, ph.d.

Adresse: Blegdamsvej 9, 2100 København Ø

Telefonnummer: 35 45 84 71

E-mailadresse: Lene.Baeksgaard.Jensen@regionh.dk

### Spørgsmål 1-2: Indledning

<b>1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?</b>
Lene Bæksgaard, overlæge, ph.d. Onkologisk Klinik, Rigshospitalet, på vegne af Dansk Esophagus-, Cardia- og Ventrikelcancer Gruppe (DECV). Forslaget er udarbejdet d. 15.Maj 2016
<b>2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?</b>
ØGC støtter forslaget i sin helhed. ØGC er koordinerende DMCG for Dansk Esophagus-, Cardia og Ventrikelcancer Gruppe (DECV), Dansk Pancreas Cancer Gruppe (DPCG) og Levertumorgruppen.

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

<b>3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?</b>
<p>2. linje-behandling af inoperabel eller metastatisk adenocarcinom i gastro-øsofageale overgang (GEJ), resistent overfor hhv. progredieret tidligt (indenfor 6 måneder) efter behandling med platin- og 5FU-baseret regime. Behandlingen gives i kombination med paclitaxel. Behandling med ramucirumab i kombination med paclitaxel er godkendt af EMA og FDA.</p> <p>Denne ansøgning omfatter patienter med adenocarcinom i GEJ, som er en veldefineret og velafgrænset gruppe og endvidere alene kombinationsbehandling med paclitaxel. Denne ansøgning omfatter dermed en begrænset indikation i forhold til tidligere ansøgning. Rationalet for denne ansøgning er nye data som beskrevet i afsnit 10 og 14.</p> <p>2.linje kemoterapi er standard på baggrund af flere randomiserede studier og metaanalyse (Thuss-Patience, Kang, Ford, Kim). I metaanalysen fandtes significant nedsat risiko for død, HR 0,64, <math>p &lt; 0,0001</math> og disease-control-rate (DCR):40% (Kim). Paclitaxel er én blandt flere standarder til ovenstående patientpopulation også i Danmark (Hironaka, Bang 2012).</p>
<b>4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?</b>
<p>GEJ cancer er en velafgrænset og veldefineret patientpopulation såvel i kirurgisk som onkologisk regi.</p> <p>Af 544 indberettede patientforløb i 2014 modtog 67% sv.t. 366 patienter alene pallierende behandling (kirurgi, onkologi eller best supportive care) (DECV Årsrapport 2014). En del patienter, hidtidig gennemgang af patientdata tyder på ca. 30%, vil ikke blive tilbudt kemoterapi grundet dårlig almen tilstand, forventeligt vil ca. 260 patienter med dissemineret eller lokal-avanceret adenocarcinom i GEJ årligt modtage 1.linje kemoterapi. I store randomiserede faseIII studier (Ohtsu, Bang 2010) modtog 24-45% af patienterne 2.linje kemoterapi. På baggrund heraf skønnes det, at omkring 30% eller ca. 80 patienter årligt vil modtage 2.linje systemisk behandling og dermed komme i betragtning til paclitaxel+ramucirumab. Det svarer nøje til den observerede kliniske praksis på centrene, der viser, at kun patienter i god almentilstand og performance status bliver tilbudt 2.linje behandling. De patienter, der således vil komme i betragtning til behandling med ramucirumab+paclitaxel som standard svarer til studiepopulationen i RAINBOW studiet, hvad angår performance status og opfyldelse af øvrige in- og eksklusionskriterier.</p>

Alle patienter med adenocarcinom i GEJ henvises til vurdering og behandling på center med landsdelsfunktion, d.v.s. ét af de 4 centre i Danmark, der varetager behandlingen af denne sygdomsgruppe (Rigshospitalet, AUH, OUH og Ålborg). DECV-databasen har dokumenteret i en årrække, at denne praksis er veletableret, således at ingen patienter med GEJ-cancer behandles udenfor et af de fire centre. Som følge af ovenstående centralisering og praksis er det godtgjort, at udelukkende de patienter, der ansøges om, vil blive tilbudt behandlingen.

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

Ramucirumab er det eneste lægemiddel, der er godkendt til 2.linjebehandling af GEJ cancer. EMA tildelte i 2012 Cyramza Orphan drug status på denne indikation, hvilket understreger værdien af behandlingen for patienter. EMA fandt, at ramucirumab i kombination med paclitaxel forbedrer overlevelsen signifikant, og at den samlede fordel af ramucirumab overstiger risici og anbefalede dets anvendelse i EU. Behandlingen skal gives som tillæg til 2.linje paclitaxel monoterapi. Gældende standard er paclitaxel monoterapi, irinotecan monoterapi eller docetaxel monoterapi. Ved indførelse af ramucirumab som standard ønsker DECV endvidere at forpligte sig til en efterfølgende opgørelse af patient-data, herunder effekt og bivirkninger, med henblik på at sikre, at behandlingen også i Danmark medfører et positivt outcome for patienterne.

**6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.**

Det udvalgte studie repræsenterer et fase III studie fundet ved søgning på PubMed, der findes ikke øvrige publicerede fase III studier omhandlende effekten af ramucirumab i kombination med kemoterapi som 2.linje behandling af adenocarcinom i GEJ. Metaanalyser foreligger ikke.

**7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.**

**1b**

Wilke H et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 1224–35.

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

På baggrund af 3 randomiserede faseIII studier (Thuss-Patience, Kang, Ford) er 2.linje kemoterapi efter progression på platin – og 5FU-baseret kemoterapi standard i DK. I COUGAR-02 studiet (Ford) blev primære endepunkt OS forlænget fra 3,6 mdr til 5,2 mdr ( $p=0,01$ ) hos 166 patienter i Performance Status 0-2 randomiseret til docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3.uge versus best supportive care (BSC) i 2.linje efter progression på platin- og 5FU-holdig kemoterapi, med HR 0,67 (95%CI 0,49-0,92). I AIO-studiet (Thuss-Patience) randomiseredes 40 patienter til irinotecan 250 mg/m<sup>2</sup> (mulighed for dosisescalation til 350 mg/m<sup>2</sup>) hver 3.uge versus BSC, OS blev forlænget fra 2,4 mdr til 4,0 mdr ( $p=0,012$ , HR 0,48 (95%CI 0,25–0,92)). I en metaanalyse af 3 randomiserede studier (Kim) med 410 patienter modtog 238 patienter irinotecan eller docetaxel versus 172 patienter i BSC-arm. Der fandtes en signifikant nedsat risiko for død (HR

0,64, 95% CI 0,52–0,79,  $p < 0,0001$ ). Der kunne ikke påvises heterogenicitet, og effekten sås bevaret, når kun de europæiske studier indgik i analysen (HR 0,63, 95% CI 0,47–0,84,  $p = 0,001$ ). Standard i DK til patienter i god AT og PS 0-2 med adenocarcinom i GEJ er behandling med irinotecan eller docetaxel monoterapi, men også ugentlig paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>, dag 1, 8 og 15 hver 4. uge er etableret standard på baggrund af randomiserede studier (afsluttede og on-going) (Hironaka, Bang 2012, NCT01774851). De tre behandlingsmuligheder anses for ligeværdige. De nationale kliniske retningslinjer findes på [gicancer.dk](http://gicancer.dk) (<http://decv.gicancer.dk/Default.aspx?pID=16>).

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

Inklusionskriterier: Alder  $\geq 18$  år, histologisk eller cytologisk verificeret ikke-resektabelt eller metastatisk adenocarcinom i ventrikel eller gastroøsofageale overgang (GEJ), ECOG performance status 0-1, progression under/indenfor 4 måneder efter afsluttet 1.linje kemoterapi eller under/indenfor 6 måneder efter afsluttet adjuverende kemoterapi, forventet restlevetid  $> 3$  måneder, adækvat leverfunktion, estimeret GFR  $\geq 40$  ml/min.

Eksklusionskriterier: Fravær af ovenstående samt ukontrolleret hypertension eller hjertesygdom, arteriel tromboembolisk sygdom indenfor 6 måneder, grad  $\frac{3}{4}$  GI-blødning indenfor 3 måneder, hjernemetastaser.

Ved sammenligning af patientpopulationen i RAINBOW med de i COUGAR-02 og AIO-studiet ses, at der i RAINBOW indgår patienter i PS 0-1, i COUGAR-02 og AIO indgik patienter i PS 0-2. I COUGAR-02 udgjorde patienter med adenocarcinom i øsofagus 20% af patienterne, 80% havde adenocarcinom i ventrikel eller gastroøsofageale overgang (GEJ). I RAINBOW og i AIO-studiet indgik kun patienter med adenocarcinom i ventrikel eller GEJ. I RAINBOW-studiet udgjorde patienter med adenocarcinom i GEJ 20% af patienterne.

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

I RAINBOW-studiet sammenlignedes effekten af ramucirumab+paclitaxel versus placebo+paclitaxel. Patienterne modtog ramucirumab/placebo intravenøst med 8 mg/kg dag 1 hver 2. uge samt paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 8 og 15 hver 4. uge) indtil progression, uacceptabel toxicitet eller død. Over 22 mdr. blev 665 patienter fra 170 centre i 27 lande randomiseret 1:1. Intention To Treat (ITT)-analyse af det primære endepunkt, Overall Survival, viste en median overlevelse i ramucirumab-paclitaxel-gruppen på 9,6 mdr. sammenlignet med 7,4 mdr. i placebo-gruppen ( $p = 0,017$ ). Forskellen på median overlevelse var således 2,2 mdr. Sandsynligheden for død blev reduceret med 19% (HR = 0,807, 95 %CI 0,678-0,962). Hvad angår sekundære endepunkter blev den progressions-fri overlevelse forbedret fra 2,9 mdr. til 4,4 mdr. (HR 0,64,  $P < 0,0001$ ). Median tid til progression (TTP) var 5,5 mdr. i kombinationsarmen mod 3,0 mdr. i paclitaxel-gruppen ( $p < 0,0001$ ). Objektivt tumorrespons blev opnået hos 28% af patienter behandlet med ramucirumab+paclitaxel og hos 16% i paclitaxel-gruppen ( $p = 0,0001$ ). Disease-control rate var højere i ramucirumab-paclitaxel-gruppen (80% versus 64%,  $p < 0,0001$ ).

I en præ-planlagt analyse af OS i RAINBOW-studiet af patienter med tumorlokalisering i GEJ fandtes en signifikant større overlevelsesgevinst på 4,5 måneder (10,8 versus 6,3 måneder)

sammenlignet med kemoterapi alene. Sandsynligheden for død blev reduceret med 48% (HR 0,521, p=0.0014) (Data er hentet hos Lilly. Lilly data on file). Der er i punkt 3 redegjort for, at denne ansøgning omfatter en del-indikation (alene patienter med adenocarcinom i GEJ), som i Danmark er en veldefineret og velafgrænset gruppe af patienter. Ved indførelse af ramucirumab som standard opnås således en yderligere overlevelsesgevinst på 4,5 måneder svarende til 71% forlænget median overlevelse hos en patientgruppe, som i flere år ikke har oplevet nogen nævneværdige medicinske behandlingsmæssige fremskridt.

	Paclitaxel plus Ramucirumab N=330			Paclitaxel plus Placebo N=335			Hazard Ratio (2)		Log-Rank p-value (3)
	N	Deaths	Median 95% CI (months) (1)	N	Deaths	Median 95% CI (months) (1)	HR	95% CI	
Overall	330	256	9.6 (8.5, 10.8)	335	260	7.4 (6.3, 8.4)	0.807	(0.678, 0.962)	0.0169
Primary Tumor Location									
Gastroesophageal	66	47	10.8 (8.0, 14.2)	71	62	6.3 (4.6, 8.2)	0.521	(0.348, 0.781)	0.0014

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

I RAINBOW-studiet fandtes højere grad  $\frac{3}{4}$  forekomst af neutropeni i ramucirumab-paclitaxel gruppen end i paclitaxel-gruppen (41% vs 19%), men incidensen af febril neutropeni var lav og sammenlignelig i de to arme (3% vs 2%). Grad3 hypertension var hyppigere i kombinationsarmen (15% vs 3%), dog sås der ingen grad4 hypertension. Grad3 fatigue sås hyppigere i kombinationsarmen (12% vs 5%). Grad  $\frac{3}{4}$  blødning/hæmoragi sås hos 4% i kombinationsarmen, hos 2% i paclitaxel-gruppen, GI-blødning hos hhv. 4% vs 2%. Grad3 neuropati sås hos 5% vs 3%. Der var ingen forskel på arteriel eller venøs tromboemboli. Grad3 eller højere GI-perforation sås kun i kombinationsarmen (dog kun i alt 4 patienter, heraf 1 dødsfald). Der var ingen forskel i forekomsten af vurderet behandlingsrelaterede dødsfald, i ramucirumab-paclitaxel gruppen 2% mod 2% i paclitaxel-gruppen.

I RAINBOW-studiet udgik 12% i kombinationsarmen grundet bivirkninger til behandlingen sammenlignet med 11% i kontrolarmen. I COUGAR-02 studiet udgik til sammenligning 23% i docetaxel-armen grundet bivirkninger. Andelen af patienter som stopper pga. bivirkninger til ramucirumab kombinationsbehandling, er således lavere eller sammenlignelig med nuværende standardbehandling. Af ovenstående fremgår, at behandlingen er veltolereret med en absolut håndterbar bivirkningsprofil.

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

Der kendes ikke til igangværende undersøgelser af ramucirumabs effekt i 2. linje-behandling af inoperabel eller metastatisk adenocarcinom i GEJ i Danmark. Et lille, igangværende, ikke-randomiseret, faseII studie undersøger effekten af ramucirumab og nab-paclitaxel i 2.linje,

adenocarcinom i øsofagus, GEJ og ventrikel. Studiet er åbent for inklusion alene i USA (NCT02317991).

### 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?**

Der er netop i januar 2016 publiceret livskvalitetsdata fra RAINBOW-studiet (Albatran SE), baseret på analyse af EORTC QLC-C30, EQ-5D og Performance Status. Af de 15 QLQ-C30 scorer, havde 14 en HR < 1, hvilket indikerer samme eller længere TtD (Time to Deterioration) i QoL for ramucirumab + paclitaxel versus paclitaxel alene. Behandling med ramucirumab+paclitaxel medførte en forsinket TtD i PS  $\geq 2$  (HR = 0.798, P = 0.0941). Ligeledes fandtes forsinket TtD i PS  $\geq 3$  (HR = 0.656, P = 0.0508), eller som TtD med  $\geq 1$  PS niveau (HR = 0.802, P = 0.0444), og TtD med  $\geq 2$  PS niveauer (HR = 0.608, P = 0.0063). EQ-5D scorer var sammenlignelige mellem de to behandlingsarme, stabile under behandling og forværredes efter afsluttet behandling.

Konklusivt blev QoL bevaret i højere grad i den eksperimentelle arm sammenlignet med kemoterapi alene. Ligeledes sås favorable resultater med hensyn til Forværring af QoL for både symptom- og funktionelle scorer, inklusiv Global Health Status og PS, som blev forsinket i ramucirumab-armen sammenlignet med kemoterapi alene. De publicerede livskvalitetsdata understøtter dermed den samlede vurdering af behandlingens fordele og ønsket om behandlingens indførelse i Danmark.

Den sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes ikke af behandlingen.

### Spørgsmål 15-20: Organisation

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

Uddannelse og vejledning af personalet kan rummes inden for rammerne af daglig rutine. Der kræves ingen særlige sikkerhedsforanstaltninger eller strukturelle ændringer af behandlingsfaciliteterne. Forslaget har ikke konsekvenser for personalet mht. arbejdsmiljø. Personale på onkologiske afdelinger er bekendte med behandling med paclitaxel.

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

Forslaget kan rummes i de fysiske rammer på afdelinger, hvor der i øvrigt gives kemoterapi for maligne sygdomme.

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

Det skønnes ikke, at der kan forventes afledte konsekvenser for de konkrete onkologiske afdelinger.

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

Det vurderes, at der ikke vil forekomme afledte konsekvenser for andre afdelinger.

19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?

Forslaget vil ikke påvirke samarbejdet med andre sygehuse, regioner eller primærsektoren.

#### Spørgsmål 20-24: Økonomi

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

Nej

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Se punkt 22. Det totale antal patienter, der opfylder kriterierne for behandling skønnes at være højst 80 per år

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.?

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

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Usikkerhed ved beregningen vedrører primært forventet patientantal. Det totale antal patienter, der opfylder kriterierne for behandling skønnes at være højst 80 per år, men kan vise sig at være mindre.

## Øvrige kommentarer

Behandling med ramucirumab anbefales som standard i kombination med paclitaxel som 2.linje efter progression på platin- og 5-FU baseret kemoterapi til patienter i god almentilstand med adenocarcinom i gastro-øsofageale overgang (GEJ).

DECV ansøger om en del-indikation og dermed en mindre patientgruppe. Rationalet for ansøgning til denne gruppe (=GEJ cancer) er, at denne gruppe med kombinationsbehandling opnår en yderligere overlevelsesgevinst på 4,5 måned sammenlignet med kemoterapi alene. Vi har ovenfor redegjort for, at gruppen er veldefineret og velafgrænset og i forvejen kun behandles på højt specialiseret center. Vi har ovenfor redegjort for, at kun patienter i god almentilstand og performance status vil komme i betragtning til behandling med ramucirumab+paclitaxel som standard, svarende til studiepopulationen i RAINBOW studiet, såvel hvad angår performance status og opfyldelse af øvrige in- og eksklusionskriterier.

Kombinationsbehandlingen adderer effekt til single-stof kemoterapi med øget, men håndterbar toxicitet i form af hypertension, fatigue, neuropati og hæmatologisk toxicitet. Ved indførelse af ramucirumab som standard opnås således en yderligere overlevelsesgevinst på 4,5 måneder svarende til 71% forlænget median overlevelse hos en patientgruppe, som i flere år ikke har oplevet nogen nævneværdige medicinske behandlingsmæssige fremskridt. Behandling med ramucirumab i kombination med paclitaxel medfører ingen negativ påvirkning af patienternes livskvalitet. Ansøgningen redegør for nyligt publicerede livskvalitetsdata, der viser at livskvaliteten bevares i højere grad for kombinationen med ramucirumab sammenlignet med kemoterapi alene. De publicerede livskvalitetsdata understøtter dermed den samlede vurdering af behandlingens fordele og ønsket om behandlingens indførelse i Danmark.

Forholdet mellem effekt og bivirkninger er absolut favorabelt - også når der sammenlignes med nuværende standardbehandling til den relevante patientgruppe i Danmark. Ved indførelse af ramucirumab som standard ønsker DECV endvidere at forpligte sig til en efterfølgende opgørelse af patient-data med henblik på at sikre, at behandlingen også i Danmark medfører et positivt outcome for patienterne.

Ramucirumab kan ikke uden en godkendelse anvendes til enkelt-patienter. Med manglende godkendelse til national ibrugtagning er det ikke muligt at tilbyde behandlingen indenfor rammerne af second-opinion ordningen, og det er ikke muligt at få godkendt en finansiering regionalt. Der er ikke finansiering til at kunne tilbyde behandlingen i protokolleret regi. Konkrete patientforløb fra de enkelte centre dokumenterer, at dette er et faktum i den kliniske praksis.



Referencer:

Ford H, Lancet Oncol 2014; 15: 78–86

Thuss-Patience P, Eur J Cancer 2011; 47:2306-2314

Kang JH, J Clin Oncol 2012; 30:1513-1518

Kim HS, Ann Oncol 2013;24:2850-2854

Hironaka S 2013, J Clin Oncol; 31: 4428-4444

Bang YJ 2012, J Clin Oncol 30 (Suppl 34): abstract 11

Ohtsu A 2011, J Clin Oncol 29 (30); 3968-3976

Bang YJ 2010, Lancet; 376:687-697

Fuchs CS 2014, Lancet; 383:31-39

Wilke H 2014, Lancet Oncol 2014; 15: 1224–35

NCT01774851: A Study of MM-111 and Paclitaxel With Trastuzumab in Patients HER2 Positive Carcinomas of the Distal Esophagus, Gastroesophageal (GE) Junction and Stomach

DECV Årsrapport 2014, [www.gicancer.dk](http://www.gicancer.dk)

Al-Batran SE 2016, Annals of Oncology, 27:673-79.

# Appendiks 1

## Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

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

### Litteratursøgning

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

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

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

### **Dokumentation af litteratursøgning**

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

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

### **Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur**

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

## Appendiks 2

### Evidensniveauer

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

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

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

## Appendiks 3

### Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) <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>Wilke H et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 1224–35.</p>	<p>The primary objective was to determine whether ramucirumab, a monoclonal antibody VEGFR-2 antagonist, in combination with paclitaxel would increase overall survival in patients previously treated for advanced gastric cancer compared with placebo plus paclitaxel.</p>	<p>randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial was done at 170 centres in 27 countries in North and South America, Europe, Asia, and Australia.</p>	<p>Between Dec 23, 2010, and Sept 23, 2012, 665 patients were randomly assigned to treatment—330 to ramucirumab plus paclitaxel and 335 to placebo plus paclitaxel.</p>	<p>2nd line treatment in patients with metastatic gastric or gastroesophageal adenocarcinoma progressing on platinum- and 5FU based regimen</p>	<p>Overall survival was significantly longer in the ramucirumab plus paclitaxel group than in the placebo plus paclitaxel group (median 9.6 months [95% CI 8.5–10.8] vs 7.4 months [95% CI 6.3–8.4], hazard ratio 0.807 [95% CI 0.678–0.962]; p=0.017).</p>		<p>1b</p>

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