



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: 25.09.2016

Lægemidlets navn: Cabometyx (carbozantinib).

Kontaktperson:

Navn: Niels Viggo Jensen

Institution: Onkologisk Afdeling R Odense Universitetshospital

Stilling: Overlæge

Adresse: Sdr. Boulevard 29 5000 Odense C

Telefonnummer: 3034 3148

E-mailadresse: niels.viggo.jensen@rsyd.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

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

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

Overlæge Niels Viggo Jensen, onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Overlæge dr.med. Frede Donskov, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital

Overlæge ph.d. Poul Geertsen, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital

På vegne af Darenca – Dansk Renal Cancer Gruppe

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

Overlæge Niels Viggo Jensen, onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Overlæge dr.med. Frede Donskov, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital

Overlæge ph.d. Poul Geertsen, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital

Angiv med hvem, ibrugtagning af lægemidlet eventuelt har været drøftet. Ofte vil det være en fordel at drøfte behandling med lægemidlet med andre berørte afdelinger, specialer eller relevante samarbejdsfora.

Har været drøftet i Darenca's onkologiudvalg.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

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

Lægemidlet ønskes anvendt til patienter med metastaserende renalcellecarcinom, som har sygdomsprogression efter tidligere behandling.

Carbozantinib (Cabometyx) er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskredent nyrecellecarcinom (RCC) efter tidligere vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)-målrettet behandling [5].

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

Vedlagt – medsendt på mail. Reference [5].

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

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

På landsplan forventes ca. 45 nye patienter årligt at være kandidater til behandling med carbozantinib.

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

Hvert år starter ca. 200 patienter med metastaserende nyrekræft 1. linje behandling, ca. 100 patienter starter 2. linje behandling, ca. 50 patienter starter 3. linje behandling og ca. 25 patienter starter 4. linje behandling. 5. linje eller senere behandling gives til et fåtal af patienter, formentlig 10 til 20 årligt.

Det forventes at carbozantinib vil blive givet til ca. 25 % af patienter i 2. linje og ca. 50 % af patienterne i 3. linje. Den resterende del af patienterne vil modtage behandling med øvrige godkendte lægemidler.

Således forventes ca. 45 patienter årligt at være kandidater til behandling med carbozantinib.

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

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

Der foreligger enslydende Darenca Guidelines (opdateres efterår 2106) og snarligt RADS Behandlingsvejledning (under udarbejdelse - efterår 2016) [3, 4].

1. linje behandling: Pazopanib, alternativt sunitinib eller klinisk forsøg. Enkelte patienter i dårlig prognosegruppe tilbydes temsirolimus. Selektede patienter kan tilbydes immunterapi med IL-2 og interferon.

2. linje behandling: Nivolumab, som fik KRIS- godkendelse på denne indikation september 2016 . Før dette var standard 2. linje behandling enten everolimus eller axitinib (RADS Behandlingsvejledning 2013). I øjeblikket ingen kliniske forsøg.

3. og 4. linje behandling: Flere ligestående muligheder her i blandt axitinib, everolimus eller klinisk forsøg.

Senere behandlingslinjer afhænger af tidligere forløb og behandlinger. Omfatter ikke tidligere anvendte TKI- og mTORpræparater.

Carbozantinib vil kunne tilbydes patienter som 2. linje, som alternativ til nivolumab, samt i 3. linje som alternativ til de angivne behandlinger.

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

De tre onkologiske afdelinger, der behandler metastatisk nyrekræft (Århus, OUH og Herlev) har alle deltaget i klinisk forsøg med carbozantinib [1, 2]. Der er således god klinisk erfaring med håndtering af carbozantinib, herunder håndtering af bivirkninger.

Carbozantinib vil erstatte anvendelse af eksisterende men mindre effektive lægemidler.

Samlet set forventes ikke et øget antal behandlingsforløb indenfor populationen af metastaserende nyrecancerpatienter.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

En medicinsk teknologivurdering bør så vidt muligt baseres på dokumenteret viden. En vurdering af den foreliggende evidens skal bygge på principperne for litteratursøgning og -vurdering, jf. appendiks 1.

Der findes to relevante artikler, der bygger på en og samme randomiserede fase-III undersøgelse [1, 2].

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

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

Evidensniveau 1b – randomiseret klinisk forsøg (RCT).

¹ Anvendelse af lægemidler, for hvilke der udelukkende er publiceret konference-abstracts eller kasuistiske meddelelser kan vurderes i andet regi, for kræftlægemidlers vedkommende i Det Nationale Koordineringsudvalg Vedrørende Eksperimentel Kræftbehandling (NKU).

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

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

Standardarmen i forsøget er everolimus, og dette svarer til standard 2. linje-behandling i Danmark. Behandlingsregimet kan dermed umiddelbart overføres til dansk kontekst.

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

Der er national konsensus. De tre behandlende afdelinger (Århus, OUH og Herlev) følger alle Darencas guidelines, som i øvrigt er i overensstemmelse med RADS behandlingsvejledning. Ny RADS behandlingsvejledning og nye Darenca guidelines er under udarbejdelse (efterår 2016) [3, 4].

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

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

Patienter på 18 år og ældre med avanceret eller metastaserende renalcellecarcinom.

Karnofsky performance status 70 eller højere svarende til PS mindre eller lig med 2.

Patienter, der tidligere var behandlet med én eller flere behandlingslinjer heraf mindst én behandling med en VEGFR-TKI.

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

Denne patientpopulation svarer fuldt ud til den danske patientpopulation, som tiltænkes denne behandling.

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

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

Behandling med carbozantinib medfører en forlænget overlevelse (median overall survival) på 21,4 måneder sammenlignet med 16,5 måneder for everolimus. Derudover forlænges den progressionsfri overlevelse fra 3,9 til 7,4 måneder. Den mediane behandlingsvarighed var i studiet 8,3 måneder for carbozantinib mod 4,4 måneder for everolimus [1, 2].

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

Kontrolgruppen er relevant, idet den svarer til den danske behandlingsalgoritme, hvor everolimus var standardbehandling indtil den nylige godkendelse af nivolumab [3, 4].

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

Findes ikke særskilt.

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

Redegør for lægemidlets eventuelle risici, bivirkninger og andre uønskede effekter i forhold til den positive behandlingseffekt. Angiv gerne bivirkninger ved brug af internationalt anerkendt graderingssystem til registrering af bivirkninger. Bivirkningerne bør sammenholdes med ulemperne ved den gængse praksis og eventuelle alternativer. *Behandling med carbozantinib medførte bivirkninger på nogenlunde samme niveau som standardbehandling med everolimus, dog var der samlet en øget forekomst af grad 3-4 bivirkninger, 68% versus 58% [1, 2]. Bivirkningerne ved både everolimus og carbozantinib er kendte og der er i Danmark erfaring med håndtering af bivirkningerne ved begge behandlinger.*

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

Angiv eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt, jf. Appendix 1 punkt 3. For hvert igangværende studie angives studiedesign (f.eks. head-to-head, placebo-kontrollerede, blindede mv.), samt om studiet gennemføres med inddragelse af dansk datamateriale.

Ingen kendte igangværende studier, der er relevante for ansøgningen.

Spørgsmål 13-14: Patient

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

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

Nej. Der er ikke etiske eller psykologiske konsekvenser, der ændrer sig i forhold til den nuværende standardbehandling.

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

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

Patienternes livskvalitet bedres i forhold til tidligere standardbehandling med everolimus, mens der ikke er data, der tillader direkte sammenligning med nivolumab. Det må dog alt andet lige forventes at livskvaliteten ikke er ringere end ved behandling med dette lægemiddel.

Carbozantinib forlænger den mediane overlevelse sammenlignet med everolimus. Længere overlevelse og forbedret livskvalitet vil alt andet lige medføre forbedring af patienternes sociale og beskæftigelsesmæssige situation.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?
<p>Angiv de afledte personalemæssige aspekter ved behandling med lægemidlet, herunder hvilke personalegrupper, som bliver berørt af ibrugtagning af lægemidlet. Mulige konsekvenser angives i forhold til personalekapacitet, behov for information og uddannelse og påvirkning af arbejdsmiljøet.</p> <p><i>Behandling med carbozantinib er velkendt på de tre onkologiske afdelinger i Danmark, der behandler nyrecancer. Alle tre afdelinger har deltaget i kliniske forsøg med dette lægemiddel, og personalet har god erfaring med information til patienter, administration og håndtering af bivirkninger.</i></p>
16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?
<p>Angiv, i planlægningsøjemed, om hensigtsmæssig varetagelse af behandling med lægemidlet kræver særlige fysiske rammer og i givet fald hvilke.</p> <p><i>Carbozantinib er peroral behandling, og beslaglægger dermed ikke behandlingslejer. Dermed er carbozantinib mindre ressourcekrævende at administrere end nivolumab, og i den henseende sammenligneligt med tidligere standardbehandlinger med everolimus og axitinib.</i></p>
17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?
<p>Angiv eventuelle konsekvenser for eget speciale/den pågældende afdeling, som varetagelsen af behandling med lægemidlet kan have.</p> <p><i>Ingen ændringer i forhold til tidligere standardbehandling med everolimus eller axitinib. Carbozantinib er peroral behandling, og beslaglægger dermed ikke behandlingslejer, som det er tilfældet ved behandling med nivolumab.</i></p>
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
<p>Angiv eventuelle konsekvenser for andre specialer/afdelinger, som varetagelsen af behandling med lægemidlet kan have.</p> <p><i>Ingen ændringer i forhold til behandling med nivolumab eller tidligere standardbehandling med everolimus eller axitinib.</i></p>
19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?
<p>Angiv hvordan ibrugtagningen af lægemidlet, herunder f.eks. i forhold til forundersøgelse, behandling og genoptræningsforløb, kan påvirke samarbejdet med andre bl.a. sygehuse, regioner og primærsektoren.</p> <p><i>Ingen ændringer.</i></p>

Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?
<p>Angiv eventuelle etableringsudgifter i forbindelse med ibrugtagning af lægemidlet. Udgifterne kan være til f.eks. være forbundet med ombygning, nyt udstyr, uddannelse, udarbejdelse af instrukser eller patientinformation osv.</p> <p><i>Ingen ændringer.</i></p>

<p>21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?</p> <p>Angiv de nationale aktivitetsmæssige konsekvenser pr. år, f.eks. hvor mange patienter på landsplan der forventes at blive behandlet indenfor et år, jf. spørgsmål 4. Aktivitetsmæssige konsekvenser kan afhængig af omstændighederne opgøres ud fra antal patienter, antal udskrivinger, antal ambulante besøg, antal sengedage, DRG-vægte m.v.</p> <p><i>Ingen ændringer.</i></p>
<p>22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?</p> <p>Behandling med lægemidlet kan give mer- og mindreudgifter i forhold til gængs dansk praksis, f.eks. pga. ændrede medicinudgifter og afledt aktivitet. Aktivitetsmæssige konsekvenser kan afhængig af omstændighederne opgøres ud fra antal patienter, antal udskrivinger, antal ambulante besøg, antal sengedage, DRG-vægte m.v.</p> <p><i>Prisen for behandling med carbozantinib er endnu ikke kendt. Men med kendskab til medicinindustriens prispolitik, kan man vove at gætte på en pris i nærheden af det netop godkendte nivolumab (Opdivo), og i denne sammenligning vil udgifterne ikke øges. Administrationen er peroral og dermed uden nivolumabs omkostninger til behandlingslejer.</i></p> <p>Redegør for de økonomiske konsekvenser (både mer- og mindreudgifter) pr. patient pr. år og de samlede udgifter pr. år. Medtag gerne relevante mellemregninger.</p> <p><i>Sammenlignet med nivolumabbehandling forventes ikke øgede udgifter til medicin, ej heller til behandling af bivirkninger, indlæggelser mm. I denne sammenligning vil carbozantinib, som en peroral behandling, ikke medføre udgifter til behandlingsleje og der vil være en reduktion af udgifterne til administration. Udgiften til carbozantinib forventes at være nogenlunde lig med udgiften til nivolumab, og behandlingsvarigheden forventes at være ens. Sammenlignet med everolimus, der ligeledes er en peroral behandling, vil administrationsudgifterne være ens, men der vil være en merudgift til selve lægemidlet, idet behandlingsvarigheden vil være længere og prisen på selve lægemidlet forventes at være højere.</i></p> <p><i>2. linjebehandling: 25 patienter. Ingen merudgifter, da det forudsættes at disse patienter ellers ville få behandling med nivolumab. Forventet behandlingsvarighed er ens.</i></p> <p><i>3. linjebehandling: 20 patienter, hvor der formodes at være merudgift i forhold til behandling med everolimus eller axitinib. Forventet behandlingsvarighed 8,3 måneder sammenlignet med 4,4 måneder.</i></p> <p>Såfremt der ikke er konsensus om gængs praksis (jf. spørgsmål 8) noteres dette, og der foretages mer-/mindreudgiftsberegninger for relevante praksisser.</p> <p><i>Ikke relevant.</i></p>
<p>23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?</p> <p>Angiv eventuelle merudgifter eller besparelser for andre sygehuse, regioner, primærsektoren eller patienterne mv. afledt af ibrugtagningen af lægemidlet.</p> <p><i>Ingen sammenlignet med patienter behandlet med nivolumab.</i></p>
<p>24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?</p> <p>Angiv usikkerheder forbundet med ovenstående beregninger.</p> <p><i>Der er anvendt de samme forudsætninger og skøn, som ved tidligere ansøgning om</i></p>

*ibrugtagning af nivolumab (Opdivo).
Prisen på carbozantinib er endnu ukendt. Se i øvrigt ovenfor.*

Øvrige kommentarer

--

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

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

Litteratursøgning

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

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

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

Dokumentation af litteratursøgning

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

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

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

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

Appendiks 2

Evidensniveauer

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

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

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

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) ²
<p>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</p>	<p>Beskriv formålet med studiet, herunder 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>Choueiri et al Carbozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma N Engl J Med 2015;373:1814-23 [1]</p>	<p>At sammenligne carbozantinib med everolimus ved behandling af patienter med metastaserende RCC Primært endpoint: PFS Sekundære endpoints: OS, RR</p>	<p>Åbent randomiseret multicenter fase-III forsøg (RCT)</p>	<p>August 2013 til november 2014</p>	<p>658 patienter randomiseret 1:1 til enten carbozantinib 60 mg dagligt (N=330) eller til everolimus 10 mg dagligt (N=328). Vigtigste inklusionskriterier: Alder 18 år eller ældre Avancerer eller metastatisk RCC Minimum én tidligere behandlingslinje med en VEGFR tyrosin kinase hæmmer Karnofsky performance score minimum 70</p>	<p>Median PFS 7,4 mdr. CI 5,6-9,1 for carbozantinib versus 3,8 mdr. CI 3,7-5,4 for everolimus. PFS er baseret på de første 375 patienter inkluderet. HR for progression eller død 0,58 CI 0,45-0,75 P<0,001 RR 21% vs. 5% p<0,001 OS baseret på planlagt interimanalyse: HR for død 0,67 CI 0,51-0,89 p=0,005 Mediane behandlingstid var 7,6 mdr. for carbozantinib vs. 4,4 mdr. for everolimus. Incidens af grad 3-4 bivirkninger var hhv. 68% (carbozantinib) og 58% (everolimus)</p>	<p>OS rapporteres senere i nedenstående artikel. Signifikant forlænget PFS for hele populationen såvel som for patienter der kun havde fået én tidligere behandlingslinje med TKI.</p>	<p>Level 1b</p>
<p>Choueiri et al Carbozantinib versus everolimus in advanced renal</p>	<p>Samme som Choueiri 2015 Denne artikel rapporterer data for</p>	<p>Åbent randomiseret multicenter fase-III forsøg (RCT)</p>	<p>August 2013 til november 2014</p>	<p>Samme population som Choueiri 2015</p>	<p>658 patienter Carbozantinib N=330 Everolimus N=328 Planlagt interrimanalyse af</p>	<p>Signifikant længere overlevelse forbundet med carbozantinibbehandling end den tidligere</p>	<p>Level 1b</p>

² Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial Lancet Oncol 2016; 17:917-27 [2]	OS				OS 31 december 2015. Median OS for carbozantinib 21,4 mdr. CI 18,7-NE vs. 16,5 mdr. CI 14,7-18,8 for everolimus HR 0,66 CI 0,53-0,83 p=00026 Median PFS (N=658) 7,4 mdr. CI 6,6-9,1 for carbozantinib vs. 3,9 mdr. CI 3,7-5,1 for everolimus HR 0,51 CI 0,41-0,62 Mediane behandlingsvarighed var 8,3 mdr. vs. 4,4 mdr.	standardbehandling med everolimus.. Der var klinisk effekt i alle subgrupper.	

Forkortelser.

- RCC: Renal celle carcinom
- PFS: Progression Free Survival
- RR: Respons Rate
- OS: Overall Survival
- TKI: Tyrosin Kinase Inhibitor

Litteratur.

1. T.K. Choueiri, B. Escudier, T. Powles, P.N. Mainwaring, B.I.Rini, F. Donskov, H. Hammers, T.E. Hutson, J.-L. Lee, K. Peltola, B.J. Roth, G.A. Bjarnason, L. Géczi, B. Keam, P. Maroto, D.Y.C. Heng, M. Schmiedinger, B.W. Kantoff, A. Borgman-Hagey, C. Hessel, C. Scheffold, G.M. Schwab, N.M. Tanir and R.J. Motzer.
Carbozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma
N Engl J Med 2015;373:1814-23
2. Toni K. Choueiri, Bernard Escudier, Thomas Powles, Nizar M. Tanir, Poul N. Mainwaring, Brian I.Rini, Hans Hammers, Frede Donskov, Bruce J. Roth, Katariina Peltola, Jay Lyun Lee, Daniel Y. Heng, Neeraj Argawal, Cora CN Sternberg, David F McDermott, Dana T. Aftab, Colin Hessel, Christian Scheffold, Giesela Schwab, Thomas E Hutson, Sumanta Pol, Robert J. Motzer.

Carbozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial
Lancet Oncol 2016; 17:917-27
3. RADS bwehandlingsvejledning vedrørende medicinsk behandling af metastaserende nyrekræft.
http://www.regioner.dk/media/1878/010513-mrcc-behandlingsvejledning-final_godkendt-af-rads-doc.pdf
4. Kliniske retningslinjer Nyrecancer 2013. Dansk Renal Cancer Gruppe, Darenca
http://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/DARENCA_retningslinjer_2013.pdf
5. EMA Produktresumé. Cabometyx. 2016.