

Høringsmateriale 1/2: Høring over forslag til ændring af afsnit 3.2 om søgestrategi i Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi

Baggrunden for forslag til ændring af afsnit 3.2

I den reviderede version af afsnit 3.2 nedenfor beskrives forslag til, hvordan Medicinrådet definerer en søgestrategi for identifikation af de effektstudier, som skal lægge til grund for ansøgningen. Ændringerne indebærer i hovedtræk et større forarbejde i sekretariat og fagudvalg, samt en tydeligere beskrivelse af kravene til litteratursøgningen i selve protokollen.

Der er desuden tilføjet en beskrivelse af krav til anvendelse af upublicerede data samt data fra f.eks. conferenceabstracts.

3.2 Proces for identifikation af effektstudier

Direkte sammenligning

På baggrund af den foreløbige ansøgning undersøger Medicinrådets sekretariat, om der findes et eller flere studier, hvor lægemidlet er sammenlignet direkte med de(n) relevante komparator(er). Følgende udfald er mulige:

- a) Hvis der foreligger direkte sammenlignende studie(r), skal relevansen af de(t) identificerede studie(r) vurderes i forhold til de(t) kliniske spørgsmål. Fagudvalget afgør, hvorvidt vurderingen af den kliniske merværdi kan baseres herpå. Vurderingen kan have følgende udfald:
 - 1) Hvis studiet/-erne vurderes som relevant(e) og kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige relevante effektmål, anmodes ansøger *ikke* om at søge efter yderligere studier.
 - 2) Hvis studiet/-erne vurderes som relevant(e) og kan anvendes til direkte sammenligning, men samtlige relevante effektmål *ikke* er undersøgt, vurderer fagudvalget, hvorvidt Medicinrådets sammenligning kan baseres udelukkende på de tilgængelige effektmål i studiet/-erne. Vurderingen kan have følgende udfald:
 - i. Hvis sammenligningen kan baseres udelukkende på de tilgængelige effektmål i de(t) identificerede studie(r), skal ansøger *ikke* søge efter yderligere studier.
 - ii. Hvis sammenligningen *ikke* kan baseres udelukkende på de tilgængelige effektmål i de(t) identificerede studie(r), skal ansøger gennemføre proceduren for identifikation af studier til indirekte sammenligninger.
 - 3) Hvis studiet/-erne vurderes *ikke* at være relevant(e) i forhold til de(t) kliniske spørgsmål, skal ansøger gennemføre proceduren for identifikation af studier til indirekte sammenligning.
- b) Hvis direkte sammenlignende studie(r) *ikke* eksisterer, skal ansøger gennemføre proceduren for identifikation af studier til indirekte sammenligning.

Indirekte sammenligning

Hvis direkte sammenligning ikke er mulig, skal ansøger foretage søgning efter studier, som kan anvendes i en indirekte sammenligning af lægemidlets effekt med effekten for komparator(er). Søgertermer og -strategi udarbejdes af Medicinrådets sekretariat og gennemføres af ansøger. Søgertermer og -strategi defineres i protokollen og vil indeholde følgende hovedpunkter:

- a) Identifikation af primærstudier af lægemidlets effekt.
- b) Identifikation af primærstudier af effekten af komparator(er).

Søgestrategi

Medicinrådets sekretariat udarbejder søgestrengene (kombination af søgetermer), som skal anvendes af ansøger i databaserne MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library), med mindre andet er aftalt.

Søgestrengene vil inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både lægemidlet og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen. Indikationen vil være så specifik som muligt, dog således at risikoen for ikke at identificere relevante studier minimeres.

Både indekseret (fx Medical Subject Headings og Supplementary Concepts) og fritekstsøgning indeholdende alternative stavemåder og navne vil blive anvendt.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres af ansøger separat for hver af de to databaser.

Herudover skal ansøger altid konsultere European public assessment reports (EPAR) udarbejdet af European Medicines Agency (EMA) for både det nye lægemiddel og dets komparator(er). Det er for at sikre, at der ikke er uoverensstemmelse mellem EPAR og de identificerede, publicerede data. EMAs vurdering kan i nogle tilfælde bidrage med vigtig information om særligt bivirkningsprofilen for de involverede lægemidler. Ansøger skal argumentere for valg af data, hvis der er uoverensstemmelser mellem publicerede data og EPAR.

Udvælgelse af litteratur

De referencer, der identificeres ved databasesøgningerne, skal screenes for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål (PICO) samt kriterier for studie- og publikationstype(r).

Effektstudier bygger altovervejende på lodtrækningsforsøg (randomiserede, kontrollerede forsøg), hvorfor studier med andre designs skal ekskluderes, med mindre andet fremgår af protokollen eller er aftalt skriftligt med sekretariatet. Dette kan ske, hvis EMAs godkendelse af det nye lægemiddel/den nye indikation er baseret på andre studietyper.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data, som fremgår af EPAR. Upublicerede data indgår kun i vurderingen i de tilfælde, hvor Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi. Conferenceabstracts medtages ikke.

Ved screening af referencer ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor

eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en reference på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for referencen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.