



Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser

2023/ vers. 1.1

Behandlingsrådet

INDHOLD

1 Forkortelser	3
2 Om metodevejledningen for større analyser.....	4
3 Introduktion	5
4 Analysespecifikation.....	8
5 Analysedesign	9
5.1 PICOS	10
5.2 Klinisk effekt og sikkerhed.....	11
5.2.1 Diagnostiske interventioner.....	11
5.2.2 Vægtning af effektmål	11
5.2.3 Mindske klinisk relevante forskel	11
5.3 Patientperspektivet.....	12
5.4 Organisatoriske implikationer	13
5.5 Sundhedsøkonomi	14
5.6 Evidensgrundlag.....	14
5.6.1 Litteratursøgning	14
6 Analysen	18
6.1 Introduktion.....	18
6.2 Klinisk effekt og sikkerhed.....	18
6.2.1 Evidensgrundlag	18
6.2.2. Studiekarakteristika.....	19
6.2.3. Analyse af klinisk effekt og sikkerhed	19
6.3 Patientperspektivet.....	21
6.3.1. Evidensgrundlag	21
6.3.2. Indhentning af ny empiri.....	22
6.3.3. Præsentation af fund.....	23
6.4. Organisatoriske implikationer	24
6.4.1. Evidensgrundlaget	24
6.4.2. Organisationsbeskrivelse og anvendelse/udfasning.....	25
6.4.3. Præsentation af fund.....	25
6.5 Sundhedsøkonomi	26
6.5.1 Evidensgrundlaget	26
6.5.2. Tidshorisont.....	27
6.5.3. Analysemetode	27
6.5.4. Komparator	28
6.5.5. Anvendelse af sundhedsøkonomiske modeller	28
6.5.6 Diskontering	28
6.5.7. Perspektiv og omkostningsopgørelse	28
6.5.8. Følsomhedsanalyser.....	28
6.5.9 Præsentation af resultater.....	29
6.5.10. Budgetkonsekvensanalyse	29
6.6. Fagudvalgets afsluttende vurdering og sammenfatning	30
6.6.1. Vurdering af evidenskvalitet.....	30
6.6.2. Opsummering af fund inden for de fire perspektiver.....	31
7 Versionslog.....	34

1 Forkortelser

Forkortelse	Ordforklaring
EQ-5D	EuroQol 5-Dimension Quality of Life measurement tool (redskab til måling af helbredsrelateret livskvalitet)
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment (europæisk netværk for sundheds-teknologisk evaluering)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (system til vurdering af evidens kvalitet)
HTA	Health Technology Assessment (medicinsk teknologivurdering)
ITT	Intention-to-treat
PICOS	Population, Intervention, Comparator, Outcome, Setting (population, intervention, komparator, effektmål, setting)
PP	Per protocol
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (system til anvendelse ved afrapportering af metaanalyser)
QALY	Quality-Adjusted Life Years (kvalitetsjusterede leveår)
PRO-data	Patient rapporterede outcome data

2 Om metodevejledningen for større analyser

Dette dokument præsenterer Behandlingsrådets metodevejledning for de større analyser.

Metodevejledningen har til formål at informere interesserede parter om, hvilke metodiske tilgange der gør sig gældende, når Behandlingsrådet udarbejder større analyser. Metodevejledningen fungerer også som arbejdsredskab for Rådet, fagudvalgene og sekretariatet, når de større analyser skal designes og udarbejdes. Metodevejledningen præsenterer metoder og metodiske overvejelser, der kan anvendes ved udarbejdelse af større analyser med forskelligt fokus og af varierende kompleksitetsgrad, da den skal favne Behandlingsrådets brede genstandsfelt.

Metodevejledningen for større analyser skal ses i sammenhæng med andre dokumenter, der vedrører udarbejdelsen af større analyser, herunder skabelon til indstilling af analysetema, analysespecifikationsskabelon, analysedesignskabelon og analyserapportskabelon samt en række af Behandlingsrådets tekniske bilag. De tekniske bilag indeholder mere dybdegående beskrivelser af f.eks. tilgang til omkostningsopgørelse mv., hvorfor der i metodevejledningen henvises til de tekniske bilag, hvor dette er relevant. Der henvises i øvrigt til Behandlingsrådets proceshåndbog kapitel 7 for yderligere information om processen for udarbejdelse af større analyser bl.a. indstilling og udvælgelse af analysetema, udarbejdelse af analysespecifikation, etablering af fagudvalg mv.

Behandlingsrådets sekretariat har udarbejdet metodevejledningen for de større analyser med afsæt i Danske Regioners metoderamme for Behandlingsrådets arbejde, som både dækker evalueringer og større analyser. Der ses derfor en stor overensstemmelse mellem de metodiske tilgange, der er beskrevet i Behandlingsrådets metodevejledning for evalueringer og metodevejledningen for de større analyser.

Metodevejledningen vil blive revideret løbende med afsæt i erfaringer fra udarbejdelsen af Behandlingsrådets større analyser. Metodevejledning vil blive versionsstyret via versionslogbog, se afsnit 7.

I udarbejdelsen af metodevejledningen er der hentet inspiration i bl.a. [Sundhedsstyrelsens Metodehåndbog for Medicinsk Teknologivurdering](#), [Medicinrådets metodehåndbøger til vurdering af nye lægemidler samt behandlingsvejledninger](#), [Sundhedsstyrelsens Håndbog for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer](#), [European Network for Health Technology Assessment \(EU-netHTA\) HTA core model](#) og i relevante metodehåndbøger for en række udenlandske institutioner, som udarbejder *health technology assessments* (HTA'er), herunder høringsversionen af [Norwegian Institute of Public Health's metodehåndbog for evaluering af enkeltteknologier](#).

3 Introduktion

Det grundlæggende formål med en større analyse er at give Behandlingsrådet de nødvendige oplysninger for at udarbejde en anbefaling vedrørende et bestemt område inden for sundhedsvæsenet. En større analyse tager udgangspunkt i en ofte kompleks problemstilling inden for et bredt genstandsfelt. På baggrund af hver større analyse udarbejder Rådet en anbefaling baseret på fagudvalgets opsummering og vurdering.

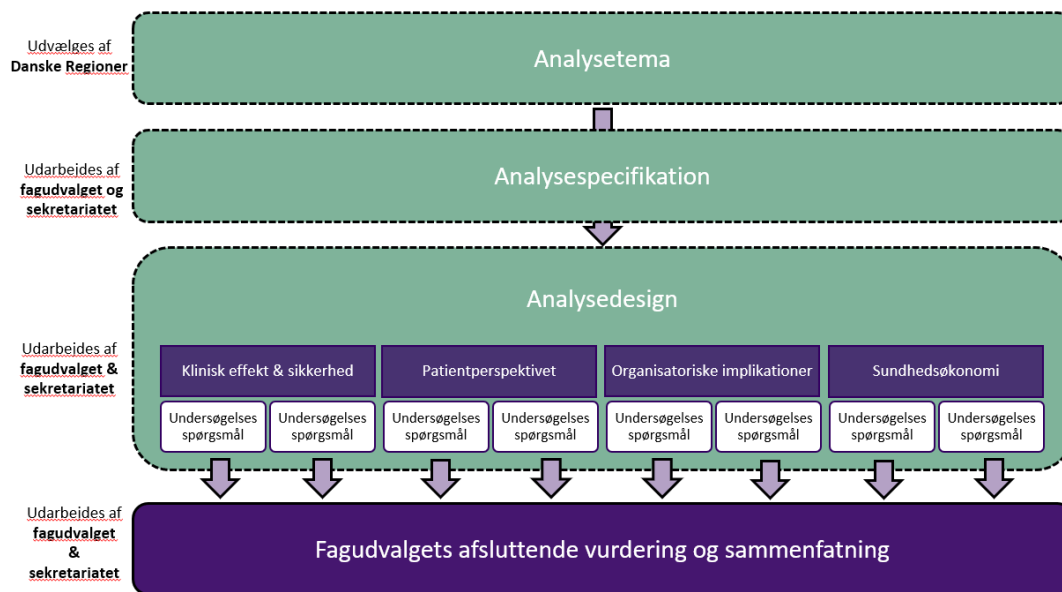
Rådets anbefaling for de større analyser vil, modsat evalueringerne, kunne rumme flere udfald. Der vil dog altid blive lavet én samlet anbefaling, der rummer de forskellige elementer af Rådets beslutning.

'Sundhedsteknologi' bruges i de større analyser og i evalueringer som samlebetegnelse for medicinsk udstyr, diagnostik, behandling, genoptræning, forebyggelse og organisations- og samarbejdsformer, der indgår i leveringen af sundhedsydelser. I Behandlingsrådets større analyser bruges termen 'alternativer' endvidere om alle teknologier og behandlingsformer, dvs. hele genstandsfeltet for de større analyser. I en større analyse sammenlignes typisk et antal behandlingsformer eller organiseringer af behandling til løsning af den samme opgave i sundhedsvæsenet. Disse behandlingsformer eller organiseringer betragtes som alternativer til hinanden. I sammenligningsøjemed vil forskellige alternativer kunne benævnes 'intervention' og 'komparator', hvor dette er relevant.

Den større analyse tager udgangspunkt i analysespørgsmål, som præciserer analysens fokus. Et analysespørgsmål er knyttet tæt sammen med en PICOS-sammensætning (*population, intervention, comparator, outcome(s), setting*). Ét eller flere analysespørgsmål og PICOS fremgår indledningsvist i de analysespecifikationer som sekretariatet udarbejder, men både analysespørgsmål og PICOS defineres først endeligt i forbindelse med fagudvalgets udarbejdelse af analysedesignet, der udgør en protokol for udarbejdelsen af den større analyse.

Grundet Behandlingsrådets brede genstandsfelt er det ikke muligt at opstille en fuldstændig standardiseret metodik, der kan anvendes på tværs af Behandlingsrådets forskellige større analyser. I udgangspunktet skal alle større analyser dog besvare de(t) respektive analysespørgsmål ved at afdække de samme fire perspektiver uanset analysens tema i øvrigt: Klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektiv, organisatoriske implikationer og sundhedsøkonomi. Den indbyrdes vægtning af de fire perspektiver afhænger af den konkrete større analyse og vil afspejle sig i det analysedesign som fagudvalget opstiller.

For hvert af de fire perspektiver kan den større analyse fokuseres yderligere i det analysedesign som fagudvalget opstiller. Præciseringen kan udmøntes ved hjælp af en række konkrete undersøgelsesspørgsmål, som inden for det enkelte perspektiv operationaliserer analysespørgsmålet. Særligt for patient- og organisationsperspektiverne kan udarbejdelsen af undersøgelsesspørgsmål bidrage til, at den større analyse fokuseres på de elementer, som vurderes vigtigst i forhold til at kunne udarbejde en efterfølgende anbefaling. De inkluderede undersøgelsesspørgsmål besvares dog altid i relation til den PICOS-sammensætning, som er opstillet for analysespørgsmålet. På samme måde som der foretages en vurdering af vigtigheden af de undersøgelsesspørgsmål der skal afdækkes under perspektiverne, foretages der også en vurdering af vægtningen af de enkelte perspektiver inden for den konkrete større analyse. Det forekommer væsentligt for særligt patient- og organisationsperspektivet, at disse kan have enten større eller mindre grad af væsentlighed alt afhængigt af det pågældende analysetema og efterfølgende PICOS præcisering. Endvidere vil denne vægtning af perspektiverne også afspejle sig i den endelige anbefaling som Behandlingsrådet udarbejder. Sammenhængen mellem analysetema, -specifikation, -design og endelig analyse er illustreret i **Figur 1** og beskrives nærmere i de efterfølgende kapitler.



Figur 1. Primære milepæle i en større analyse fra Behandlingsrådet. Analysetemaer udvælges årligt af Danske Regioner. Temaerne danner hver især basis for først udpegnning af fagudvalg samt efterfølgende udarbejdelse af en analysespecifikation. Analysespecifikationen inkluderer foreløbig(e) analysespørgsmål og en foreløbig PICOS-sammensætning. Rådet godkender analysespecifikationen hvorefter fagudvalget udarbejder analysedesignet og det endelige analysespørgsmål og PICOS-sammensætning, som fungerer som protokol for analyseudarbejdelsen. Analysedesignet indeholder, for hvert perspektiv og i det omfang det er meningsdannende, relevante undersøgelsesspørgsmål der anvendes til at operationalisere besvarelse af analysespørgsmålet. Med afsæt i analysedesignet udarbejder fagudvalget og sekretariatet den større analyse. I den større analyse indgår også fagudvalgets opsummering af primære fund og vurderinger med udgangspunkt i de fire perspektiver.

Eftersom fagudvalgets analysedesign, og derfor også den større analyse med tilhørende undersøgelsesspørgsmål, bliver udarbejdet med udgangspunkt i et specifikt analysespørgsmål, vil dele af denne metodevejledning ikke være aktuelle i alle større analyser. Fagudvalget og sekretariatet udvælger i fællesskab de metoder, der er mest relevante at anvende i den større analyse. Metodevejledningen indeholder derfor anvisninger til håndtering og afrapportering af alle fire perspektiver i forbindelse med større analyser, men der foreligger ikke en detaljeret beskrivelse af hhv. metodik eller dybdeniveau, som skal anvendes i en specifik større analyse.

4 Analyzespecifikation

Fagudvalget og sekretariatet udarbejder en analyzespecifikation med udgangspunkt i det analyse-tema, som Danske Regioners bestyrelse udvælger. Analyzespecifikationen bliver udarbejdet i Behandlingsrådets 'skabelon for analyzespecifikation' for at sikre en ensartethed i de informationer, som præsenteres for Rådet.

Analyzespecifikationen har til formål at præsentere og underbygge valget af den problemstilling som den større analyse skal afdække. Analyzespecifikationen præsenterer forslag til analysespørgsmål, herunder hvilke(n) indikation(er) og patientpopulation(er) og, hvis relevant, hvilken setting, som intervention(er) og komparator(er) er rettet mod. 'Indikation' og 'patientpopulation' skal her forstås i bred forstand, idet der for alternativer kan være tale om en målpopulation, der ikke har en specifik indikation og som ikke analytisk opfattes som patienter (f.eks. i forbindelse med screening, forebyggelse, mv.). Analyzespecifikationen præsenterer også forslag til effektmål, der bør belyses i forbindelse med analysespørgsmålet. Samlet set giver disse informationer et forslag til den større analyses PICOS-sammensætning:

- P=Population,
- I=Intervention,
- C=Comparator,
- O=Outcome(s)
- S=Setting

PICOS-sammensætningen anvendes til at fokusere det foreløbige analysespørgsmål, som præsenteres i analyzespecifikationen.

Foruden et overblik over, hvad alternativerne indebærer og hvad sammenligningsgrundlaget er mv., vil analyzespecifikationen indeholde indledende litteratursøgninger for at afdække området og dermed give en indikation af det forventede evidensniveau, der er til stede for de følgende perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektivet, organisatoriske implikationer, og sundhedsøkonomi. Når Rådet godkender analyzespecifikationen og dermed igangsætter analysen, gøres det med udgangspunkt i det foreløbige formulerede analysespørgsmål og dennes definerede PICOS-sammensætning.

5 Analysedesign

Analysedesignet udgør fagudvalgets ramme for, hvordan den større analyse skal udføres. Analysedesignet udarbejdes af fagudvalget med bistand fra sekretariatet og offentliggøres på Behandlingsrådets hjemmeside efter godkendelse i Rådet. Analysespecifikationen er udgangspunkt for fagudvalgets arbejde med at udarbejde analysedesignet, hvori fagudvalget har muligheden for at tilpasse analysespørgsmålet. Fagudvalget har i forbindelse med arbejdet med tilpasning af analysespørgsmål og udarbejdelse af analysedesignet mulighed for at trække den større analyse i andre retninger end der oprindeligt er lagt op til i analysespecifikationen, hvis de vurderer, dette er mere relevant. Der kan være vægtige grunde til ændringer i den større analyses fokus. Det kan f.eks. skyldes nuancer vedrørende klinisk fokus og interesse, men også tilgængelighed af evidens, som foreskriver, at fokus ændres. Hvis analysedesignet er væsentligt forskelligt fra det, der er lagt op til i analysespecifikationen, kan det blive nødvendigt at sende analysedesignet til godkendelse ved Rådet.

Analysedesignet fungerer som protokol for, hvordan fagudvalget og sekretariatet vil tilgå den større analyse, herunder f.eks. valg af intervention(er), komparator(er) og effektmål. Analysedesignet udgør en *a priori*-specificering af, hvordan den større analyse ideelt set skal udarbejdes. Analysedesignet tager udgangspunkt i analysespørgsmål, som afdækningen af de fire perspektiver er med til at belyse.

For hvert af de relevante perspektiver skal fagudvalget opstille en række undersøgelsesspørgsmål, som vurderes at kunne understøtte besvarelsen af analysespørgsmålet i en sådan grad, at Rådet forventeligt vil kunne afgive en anbefaling på baggrund af den større analyse.

Hvis fagudvalget vurderer, at analysespørgsmålet kan afdækkes uden belysning af visse perspektiver, kan disse helt udelades. I tråd hermed er der heller ikke en maksimal grænse for, hvor mange undersøgelsesspørgsmål der kan inkluderes i en større analyse. Fagudvalget opfordres dog generelt til at begrænse det totale antal undersøgelsesspørgsmål. Fagudvalget bør kun inkludere de undersøgelsesspørgsmål, der vurderes at være udslagsgivende for den større analyses udfald og dermed give et tilstrækkeligt informeret grundlag til udarbejdelsen af en national anbefaling.

Analysedesignet indeholder som udgangspunkt følgende:

- Baggrundsinformation om alternativernes anvendelsesområde, herunder fagudvalgets vurdering af størrelsen på patient- eller målpopulationen (information om prævalens og/eller incidens)
- Søgestrategi(er) for publiceret videnskabelig litteratur, som sekretariatet og fagudvalget kommer til at basere den større analyse på, så vidt dette er relevant
- Analysespørgsmål og tilhørende angivelse af population, interventioner, komparatører, effektmål og setting (PICOS; se afsnit 5.1)
- Angivelse af hvordan alternativernes kliniske effekt og sikkerhed bør afdækkes
- Angivelse af hvordan patientperspektivet bør afdækkes
- Angivelse af hvordan organisatoriske implikationer bør afdækkes
- Angivelse af hvordan den sundhedsøkonomiske analyse bør designes

5.1 PICOS

Til et analysespørgsmål knyttes definitioner af patient- eller målpopulationen (population), de konkrete interventioner (intervention), deres komparatorer (comparator), de relevante effekt- og sikkerhedsmål (otcomes) og det setting, som alternativene anvendes i. Disse parametre forkortes 'PICOS'. For diagnostiske teknologier anvendes forkortelsen 'PIROS' fremfor PICOS. I PIROS står I for den *index test*, der ønskes undersøgt, og R refererer til den reference test (reference test, *gold standard*), der sammenlignes med.

PICOS-/PIROS-sammensætningen anvendes til at konkretisere analysespørgsmålet, og danner rammen for, hvordan de fire perspektiver skal afdækkes. Afdækning af patientperspektivet, de organisatoriske implikationer og sundhedsøkonomien vil dog primært tage afsæt i den definerede population, komparator og setting. Hvad PICOS indebærer, uddybes i det følgende:

Population (P): Definition af den relevante population jf. alternativernes indikation. Hvis alternativene repræsenterer behandlinger eller led i en behandling, vil der i udgangspunktet være tale om én eller flere patientpopulationer. For nogle alternativer, f.eks. inden for det diagnostiske område, er den relevante population ikke nødvendigvis patienter. I begge tilfælde kan der dog være særlige kliniske karakteristika knyttet til populationen, som er relevante at specificere for at angive en entydig målgruppe for alternativene, der er genstand for den større analyse.

Intervention (I): Beskrivelse af de(n) intervention(er), den større analyse omhandler, samt hvordan de(n) anvendes. De(n) specifikke vurderede anvendelse(r) angives, herunder f.eks. varighed, intensitet, mv.

Komparator (C): Beskrivelse af den/de alternativer, interventionen/-erne sammenlignes med. Ofte vil komparator være den bedste, alternative, implementerede¹ intervention og/eller *standard of care* i den specifikke sammenhæng. I de tilfælde, hvor der ikke er et reelt alternativ, vil komparator være f.eks. ingen aktiv behandling eller, som proxy herfor, placebo og/eller *sham*². Det vil ofte være relevant at sammenligne en række interventioner indbyrdes, hvormed de udgør hinandens komparatorer.

Effektmål (O): Definerer de effekt- og sikkerhedsparametre³, som fagudvalget mener, at de inkluderede alternativer mest behørigt kan vurderes med afsæt i. Effektmålene vægtes på baggrund af hvor væsentlige, fagudvalget anser dem for at være. Desuden angives de konkrete måle-/opgørelsesmetoder, som fagudvalget finder hensigtsmæssig for hvert effektmål og, hvis relevant, defineres ved hvilken opfølgningstid, effektmålet ønskes opgjort. Som udgangspunkt anvendes den længst mulige opfølgningstid, medmindre andet er angivet. I de tilfælde hvor fagudvalget finder, at flere målemetoder eller opfølgningstider er acceptable, angives disse i prioriteret rækkefølge.

I tillæg til effektmål, der belyser alternativernes kliniske effekt/ydeevne, skal sikkerhed, f.eks. i form af uønskede hændelser, og helbredsrelateret livskvalitet som hovedregel belyses som to eller flere selvstændige effektmål, men de konkrete målemetoder og redskaber vil variere fra mellem de større analyser. Sikkerhed belyses typisk ved opgørelse af andelen af patienter med en eller flere uønskede hændelser eller bivirkninger⁴. For måling af helbredsrelateret livskvalitet foretrækkes anvendelse af generiske instrumenter, såsom EuroQol 5-Dimension-5Levels Quality of Life measurement tool ((EQ-5D-5L) spørgeskemaet eller Short Form-36 (SF-36).

Surrogatmål anvendes kun, når det ikke er plausibelt, at der eksisterer brugbare data for det relevante effektmål. Ved anvendelse af surrogatmål skal fagudvalget argumentere for, at der ses en valid sammenhæng mellem surrogatmålet og de(t) effektmål, som erstattes.

Setting (S): Beskrivelse af de fysiske og/eller organisatoriske vilkår som alternativerne anvendes under, f.eks. på plejehjem, i ambulatorium, eller ambulance. For nogle større analyser er setting vigtig at definere og inkludere i forhold til det overordnede analysespørgsmål og evt. screening af litteratur. I andre større analyser vil setting være mindre afgørende og kan efter behov udelades fra afdekningen af de enkelte perspektiver.

5.2 Klinisk effekt og sikkerhed

Fagudvalget definerer ét eller flere kliniske undersøgelsesspørgsmål, med afsæt i den definerede PICOS, der skal besvares i den større analyse. Undersøgelsesspørgsmålene har til formål at danne rammerne for, hvordan alternativerne vurderes i relation til den kliniske effekt.

5.2.1 Diagnostiske interventioner

For diagnostiske interventioner gælder en række særlige omstændigheder, der afhænger af den intenderede anvendelse (erstatning, *add-on* mv.). Nye diagnostiske interventioner er ofte udelukkende undersøgt mhp. fastlæggelse af diagnostisk præcision (sensitivitet og specificitet). Fagudvalget bør i udgangspunktet altid overveje inddragelse af patientrelevante effektmål – også når der ikke foreligger *end-to-end*-studier⁵. I tilfælde hvor fagudvalget og sekretariatet gennemfører en større analyse af diagnostiske interventioner, hvor der ikke findes data for patientrelevante effektmål, bør de kliniske implikationer heraf overvejes og beskrives i den større analyse.

For supplerende af ovenstående henvises i øvrigt til [GRADE⁶-håndbogen](#) samt [Sundhedsstyrelsens Håndbog for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer](#).

5.2.2 Vægtning af effektmål

Fagudvalget sorterer jf. [GRADE](#)-metodikken effektmål med afsæt i, hvor vigtige de anses at være for vurderingen af alternativerne i den større analyse. Dette resulterer i en klassificering af hvert effektmål som én af følgende kategorier:

- Kritiske for vurderingen
- Vigtige for vurderingen
- Mindre vigtige for vurderingen

Kun effektmål, der vurderes kritiske eller vigtige for vurderingen, danner grundlag for vurderingen af klinisk effekt og sikkerhed. Alternativernes betydning for og påvirkning af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet bør altid vægtes som et kritisk effektmål, medmindre der er konkrete argumenter imod dette. Mindre vigtige effektmål inkluderes ikke i den større analyse.

5.2.3 Mindske klinisk relevante forskel

Når det er muligt, kan fagudvalget i analysedesignet specificere de mindste klinisk relevante forskelle for de udvalgte effektmål. De mindste klinisk relevante forskelle er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, som vurderes at have klinisk betydning for patienten, og som i klinisk praksis er afgørende for, om ét alternativ vil være at foretrække frem for et andet. For hyppigt anvendte kontinuerede effektmål, f.eks. helbredsrelateret livskvalitet opgjort med EQ-5D-5L spørgeskemaet, vil der ofte findes validerede tærskelværdier i den publicerede litteratur, men for mange øvrige effektmål vil fastsættelse af mindste klinisk relevante forskelle bero på fagudvalgets vurdering. Der kan dog være situationer, hvor det f.eks. vurderes, at de mindste klinisk relevante forskelles indbyrdes afhængighed fordrer, at disse først fastsættes under den samlede vurdering af resultaterne for alternativernes kliniske effekt og sikkerhed (afsnit 6.6).

5.3 Patientperspektivet

Belysning af patientperspektivet tager udgangspunkt i et antal definerede undersøgelsesspørgsmål. Undersøgelsesspørgsmålene har til formål at danne rammerne for, hvordan analysen af patientperspektivet bedst muligt kan være med til at besvare analysespørgsmålet. Derfor definerer fagudvalget ét eller flere undersøgelsesspørgsmål med afsæt i den definerede PICOS-sammensætning.

Med begrebet 'patient' forstås en bruger af de alternativer, som er inkluderet i den større analyse, herunder patienter, tidligere patienter, brugere og pårørende. Begrebet 'patient' vil fremover blive anvendt og repræsentere ovenstående forståelsesramme. Sundhedsprofessionelle/sundhedspersonale som brugere er ikke indeholdt i patientbegrebet. Deres interaktion med alternativerne forventes afdækket i belysningen af de organisatoriske implikationer af alternativerne (jf. afsnit 5.4).

Effekter som inkluderes i afdækningen af alternativernes kliniske effekt og sikkerhed (jf. afsnit 5.2) indgår ikke i patientperspektivet, da dette ellers vil udgøre en dobbeltvægtning af effekterne. Således er det f.eks. ikke relevant at afdække patienters holdning til en bivirkning, som allerede er undersøgt i forbindelse med afdækning af den kliniske effekt og sikkerhed; ved fagudvalgets inklusion af bivirkningen som et sikkerhedsmål, er dens betydning for patienter allerede anerkendt.

Det er fagudvalgets rolle i arbejdet med analysedesignet, at definere og specificere, hvordan patientperspektivet skal afdækkes i den større analyse. Fagudvalgets patientrepræsentanter har en vigtig rolle i forbindelse med udarbejdelse og udvælgelse af undersøgelsesspørgsmål. Patientrepræsentanterne er netop udpeget som fagudvalgsmedlemmer, fordi de ofte kan bidrage med konkrete erfaringer, oplevelser og viden om alternativerne, og hvordan patienter påvirkes i det daglige liv.

I udvælgelse af undersøgelsesspørgsmål inden for patientperspektivet kan det være gavnligt at identificere, om der er tale om problematikker på 'mikroniveau' eller 'makroniveau', da det kan være udslagsgivende for, hvordan undersøgelsesspørgsmålet skal afdækkes. Det uddybes i det følgende. Under udvælgelsen af undersøgelsesspørgsmål kan det være relevant at fagudvalget vægter undersøgelsesspørgsmålene således at der, i udvælgelsesprocessen, sættes fokus på, at det er de vigtigste undersøgelsesspørgsmål der inddrages i den større analyse og mindre vigtige ekskluderes.

Mikroniveau: Med 'mikroniveau' forstås undersøgelsesspørgsmål, som vedrører den enkelte patient eller patientgruppe (f.eks. holdninger til og erfaringer med alternativerne, compliance/adhærens, følelse af tryghed og mestring af en given tilstand og behandling, mv.). Undersøgelsesspørgsmål på mikroniveauet fokuserer således på den enkelte patients oplevelser mv. i forbindelse med de undersøgte alternativer, men kan ligeledes fokusere på en patientgruppes f.eks. en subpopulations aggregerede data. Dette kan f.eks. være tilfældet hvis patientoplevelser med telefonkonsultationer ved praktiserende læge afrapporteres i sammenfattende i forbindelse med forskningsstudier. Da vil informationerne være tilgængelige på aggregeret niveau, selvom de stammer fra individers oplevelser.

Makroniveau: Med 'makroniveau' forstås undersøgelsesspørgsmål, som vedrører patientgruppen som et hele, der derfor ikke beror på f.eks. konkrete eller aggregerede patienterfaringer, mv. (f.eks. forekomst af social ulighed i subgrupper eller tilgængeligheden af alternativerne i relation til patientkarakteristika). Undersøgelsesspørgsmål på makroniveauet fokuserer således på systematiske, ikke-individ relaterede problematikker i relation til de undersøgte alternativer. Det kunne f.eks. være en teknologi som kan risikere at øge uligheden i sundhed blandt den samlede patientgruppe, der potentielt set kunne gavne af teknologien. F.eks. hvis teknologien er en behandlingsapp for behandling af uspecifikke lænderygsmærter som udelukker en subgruppe af ældre patienter som ikke har en smart-telefon.

Omfanget af patientperspektivet i en konkret større analyse vil altid afhænge af analysespørgsmål og den definerede PICOS-sammensætning. Hvis den større analyse f.eks. vedrører medicinsk understyr, der anvendes i forbindelse med en operation under fuld narkose, som ellers ikke påvirker

patientens videre behandlingsforløb, vil patientperspektivet sandsynligvis skulle inddrages i mindre grad eller helt udelades. Denne beslutning vil bero på en konkret vurdering af fagudvalget. Drejer den større analyse sig derimod om et ændret kontaktmønster i forbindelse med et specifikt genoptræningsforløb eller ny teknologi til f.eks. patientnær diabetesmonitorering, vil patientperspektivet sandsynligvis være bærende for den større analyse. Det er ikke relevant at inkludere generelle betragtninger om sygdomsområdet, sygdomsbyrde mv. i analysen af patientperspektivet, da det er alternativerne, der er fokus for afdækningen af patientperspektivet og ikke sygdommen eller tilstanden. F.eks. vil en afdækning af patientperspektivet i en større analyse om diabetesnær teknologi til type 1 diabetikere ikke omhandle oplevelser og erfaringer med at leve med type 1 diabetes, men fokusere på oplevelser og erfaringer ifm. brugen af teknologien til behandling af type 1 diabetes.

Analysedesignet kan indeholde en beskrivelse af den metodiske tilgang, som fagudvalget finder hensigtsmæssig at anvende for at kunne besvare undersøgelsesspørgsmålene. Valget af metodisk tilgang samt nærmere design vil afhænge af de(t) konkrete undersøgelsesspørgsmål og specificeres af fagudvalget i samarbejde med sekretariatet. Alternativernes 'modenhed' kan have betydning for, hvordan patientperspektivet forventes belyst. Af denne grund vil patientperspektivet i en større analyse af mere 'modne' alternativer muligvis kunne belyses ved hjælp af fagfællebedømt litteratur, hvorimod det kan være relevant at afsøge andre kilder eller indsamle ny empiri, hvis alternativerne er forholdsvis uprøvede eller implementerede på en mindre skala (se mere herom i afsnit 5.6.2). Fagudvalget afgør i forbindelse med udarbejdelsen af analysedesignet, om der bør indsamles ny empiri, så dette sker så tidligt i analysearbejdet, at processen omkring design og indhentning af data er realistisk inden for tidsrammen for udarbejdelsen af de større analyser.

Der henvises til afsnit 6.3 for en mere detaljeret beskrivelse af, hvordan Behandlingsrådet arbejder med patientperspektivet i de større analyser.

5.4 Organisatoriske implikationer

Med 'organisatoriske implikationer' henvises til de organisatoriske implementerings-/udfasningsmæssige implikationer, som de forskellige alternativer måtte have, særligt ved skift fra et alternativ, der allerede er i brug til anvendelse af en intervention, der vil fremstå som 'ny' i organisationen.

Afdækning af perspektivet har til formål at belyse de konsekvenser, som forventeligt sker i interaktionen mellem alternativerne og den omkringliggende organisation. Med organisationen forstås også de sundhedsprofessionelle fag- og personalegrupper inden for sundhedsvæsenet, både som individ og gruppe, som er involveret i anvendelsen af de undersøgte alternativer. Kortlægningen af organisatoriske implikationer er nødvendig i forhold til den større analyse, uanset om denne tager udgangspunkt i en forventning om implementering eller udfasning af alternativer.

Formålet med afdækningen er bl.a. at give Behandlingsrådet og andre relevante aktører et indblik i, om der er behov for organisatoriske ændringer, tiltag i behandlingspraksis eller væsentlige opmærksomhedspunkter ved en eventuel implementering eller udfasning af alternativer.

Når dette perspektiv skal afdækkes, bør der tages højde for at de organisatoriske implikationer kan forekomme på både et 'mikroniveau' og et 'makroniveau' (hvv. individ-/gruppeniveau og organisationsniveau), som uddybet nedenfor.

Mikroniveau: Når organisationsperspektivet udfoldes på mikroniveauet, forventes det, at der redegøres for de forventede organisatoriske påvirkninger eller forandringer på individ- eller gruppeniveau inden for sundhedssektoren. Eksempler på sådanne organisatoriske påvirkninger på dette niveau inkluderer motivation og kulturændringer samt oplæring/uddannelse af sundhedsprofessionelle, ændring af arbejdsgange, kompatibilitetstilpasninger mv. Organisatorisk påvirkning på mikroniveau kan være relevant for både implementeringen og udfasning af alternativer.

Makroniveau: Når organisationsperspektivet analyseres på makroniveau, tages der forventeligt udgangspunkt i hospitalet eller sundhedssektoren som en overordnet organisation. Makroniveauet vil være relevant at afdække, hvis interventionen forventeligt påvirker samspillet mellem forskellige afdelinger eller samspillet på tværs af sektorer f.eks. i kraft af opgaveflytninger og ændrede overgange i et patientforløb mellem f.eks. hospital og kommunalt regi, eller til eget hjem såsom visse former for telemedicinske løsninger, der muliggør behandling i eget hjem, der tidligere foregik på et hospital.

I afdækningen af dette perspektiv vil det forventeligt være nødvendigt at afdække organisatoriske implikationer på både mikro- og makroniveau. Afhængig af den enkelte større analyse, kan der forekomme eksempler, hvor det ene niveau er mere tungtvejende at afdække frem for det andet.

Ved indhentning af ny empiri inden for dette perspektiv, vil det hovedsageligt basere sig på kvalitative metodiske principper, som er beskrevet mere uddybende i afsnit 6.3.2.

5.5 Sundhedsøkonomi

Når det sundhedsøkonomiske perspektiv vurderes, er det nødvendigt at skabe et overblik over, i hvor høj grad de undersøgte alternativer skaber værdi for pengene, men også hvilke budgetnære konsekvenser en anbefaling af de forskellige alternativer medfører. Den større analyse vil derfor inkludere en sundhedsøkonomisk analyse og en budgetkonsekvensanalyse.

I analysedesignet opstilles kriterier og kravsspecifikationer for den sundhedsøkonomiske analyse som knytter sig til den specifikke større analyse, herunder forhold vedrørende analysemetode, modelopbygning, tidshorisont, perspektiv mv. Fagudvalget kan i analysedesignet desuden stille krav til budgetkonsekvensanalysen for den specifikke større analyse.

5.6 Evidensgrundlag

For hvert af de fire perspektiver, som kan afdækkes i forbindelse med den større analyse, kan der anvendes forskelligartet evidens, som er beskrevet mere dybdegående i de respektive afsnit i forbindelse med den større analyse (afsnit 6.2.1, 6.3.1, 6.4.1 og 6.5.1).

Ved afdækning af de forskellige perspektiver bør fagudvalg og sekretariat som udgangspunkt altid konsultere den eksisterende publicerede litteratur. I tillæg hertil er det, som tidligere nævnt, muligt at indhente ny empiri i forbindelse med afdækning af patientperspektivet og de organisatoriske implikationer. Dette kan f.eks. inkludere udførelsen af interviews eller spørgeskemaundersøgelser til afdækning af eksempelvis patientpræferencer vedrørende de undersøgte alternativer. Indhentning af yderligere evidens i forbindelse med patientperspektivet og de organisatoriske implikationer er yderligere beskrevet i afsnit 6.3.1 og 6.4.1. De sundhedsøkonomiske analyser kan baseres på ekspertudtalelser og antagelser, for så vidt det er nødvendigt og meningsfuldt. Det er grundet tidsperspektivet for de større analyser ikke muligt at indhente yderligere evidens på den kliniske effekt og sikkerhed ved alternativerne.

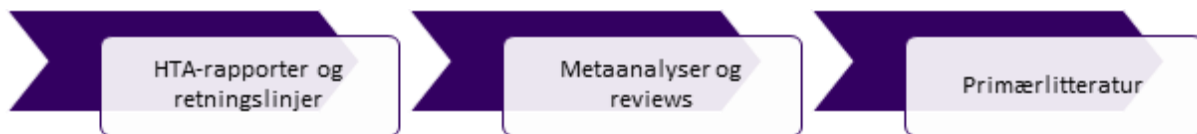
5.6.1 Litteratursøgning

Som led i udarbejdelse af analysedesignet foretager sekretariatet i samarbejde med fagudvalget en eller flere systematiske litteratursøgninger, der har til formål at identificere eksisterende publiceret litteratur, der belyser alternativerne, eller dele af alternativerne inden for de fire perspektiver.

Fagudvalget og sekretariatet vurderer, med udgangspunkt i hver enkelt større analyse, behovet for systematisk litteratursøgning inden for hvert perspektiv. Forventeligt vil det ofte ikke være udbytte- rigt at foretage systematisk litteratursøgning inden for alle perspektiver, idet evidensen ikke altid vil være relevant for den aktuelle større analyse, f.eks. i forhold til organisatoriske implikationer, der sjældent er direkte overførbare mellem forskellige sundhedssystemer. Det samme er gældende, hvis der er tale om situationer, hvor fagudvalget på forhånd har kendskab til et eller få studier, som sammenligner de(n) inkluderede intervention(er) med en relevant komparator, og hvor fagudvalget ikke forventer, at der eksisterer yderligere publiceret litteratur. I disse tilfælde er det ikke nødvendigt at udføre en systematisk litteratursøgning for den/de respektive perspektiver. Hvis dette er tilfældet, vil det fremgå af analysedesignet, at fagudvalget vurderer, at der ikke er behov for en systematisk litteraturgennemgang.

Søgestrategien for den enkelte større analyse vil altid afhænge af den større analyses PICOS og de undersøgelsesspørgsmål, fagudvalget finder relevante at belyse. Desuden vil omfanget af søgningen afhænge af faktorer såsom kompleksiteten af alternativerne og hvor bredt disse er anvendt.

Sekretariatet og fagudvalget udarbejder den større analyse med udgangspunkt i resultaterne fra de(n) systematiske søgning(er). Identifikation af eksisterende litteratur vedrørende alternati- verne foretages pragmatisk i tre på hinanden følgende trin som vist i [Figur 2](#).



Figur 2. Identifikation af eksisterende litteratur. HTA: health technology assessment.

5.6.1.1. Eksisterende HTA-rapporter og evidensbaserede retningslinjer

Behandlingsrådets sekretariat foretager en *ad hoc* søgning efter allerede eksisterende HTA-rapporter eller evidensbaserede retningslinjer, som vedrører alternativerne i den større analyse.

I tilfælde hvor der identificeres potentielt relevante HTA-rapporter eller retningslinjer, vurderer fagudvalget, om disse kan anvendes helt eller delvist i Behandlingsrådets vurdering af alternativerne. Fagudvalgets vurdering tager udgangspunkt i AGREE (afsnit 6.6.2, Tabel 3) og inkluderer bl.a.:

1. Om rammerne (f.eks. patientpopulation, effektmål, komparator, setting, mv.) for den fundne HTA eller retningslinje er i tråd med fagudvalgets vurdering af, hvordan den større analyse bør udføres, jf. analysedesignet.
2. Om den overordnede metodiske kvalitet af den fundne HTA eller retningslinje er tilstrækkelig, og om der er tilstrækkelig overensstemmelse mellem HTA-rapporten eller retningslinjen og Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser.
3. Om den fundne HTA eller retningslinje er tilstrækkelig ny, eller om det må formodes, at der siden dens publicering er tilkommet ny, væsentlig evidens.

Til trods for der skulle findes en HTA eller retningslinje på den større analyses tema og/eller alternativer, vil det ofte være hensigtsmæssigt at reevaluere alle eller nogle af den større analyses perspektiver. Det kan f.eks. vedrøre de organisatoriske implikationer hvor det ofte vil være relevant, hvis der er tale om en ikke-dansk HTA eller retningslinje, da organisatoriske forhold ofte er væsentligt forskellige mellem forskellige lande, og analysen derfor ikke vil være overførbart. Af samme grund vil det også ofte være relevant at foretage en sundhedsøkonomisk analyse tilpasset danske forhold. Af denne grund vil der være situationer, hvor Behandlingsrådets større analyse kan basere sig på *dele* af en allerede publiceret vurdering af den større analyses tema eller alternativer. Behandlingsrådets formand kan medinddrages i den endelige beslutning om, hvorvidt fagudvalget helt eller delvist kan basere den større analyse på en eksisterende HTA eller retningslinje. Behandlingsrådets formand og fagudvalget træffer i fællesskab beslutning herom, inden analysedesignet offentliggøres.

5.6.1.2. Metaanalyser, reviews og primærlitteratur

Identifikation af relevante metaanalyser, reviews og primærlitteratur sker efter samme metode som beskrevet for HTA-rapporter og retningslinjer, og søgningen tilrettelægges med udgangspunkt i behovet for udfoldelse af de fire analyseperspektiver, som vurderet af fagudvalget i analysedesignet. Ved søgningerne tages der udgangspunkt i den definerede PICOS.

Det vil ofte være relevant at udføre en systematisk litteratursøgning i analysen af den kliniske effekt og sikkerhed forbundet med interventionen. Litteratursøgningen efter reviews, metaanalyser og primærstudier af den kliniske effekt og sikkerhed forbundet med interventioner udføres i følgende databaser:

- MEDLINE via [PubMed](#)
- [CENTRAL](#) og [EMBASE](#)

I visse tilfælde kan det være relevant at søge i specialiserede databaser, f.eks. [PEDro](#) for analyser inden for fysioterapi, eller PsycINFO eller CINAHL, hvis det vurderes at disse databaser kan indeholde relevante studier, som ikke kan fremfindes via PubMed, CENTRAL eller EMBASE.

For perspektiverne vedrørende patientperspektivet, organisatoriske implikationer og sundhedsøkonomi, kan det i tillæg blive relevant at supplere søgningen fra andre databaser, såsom

- PsycINFO
- Social Citation Index
- NHS EED (NHS Economic Evaluation Database)
- EconLit
- HEED (Health Economic Evaluation Database)

5.6.1.3. Grå litteratur og ekspertudtalelser

I tilfælde, hvor analysen af de fire perspektiver, eller dele af disse, ikke behørigt kan baseres på eksisterende publiceret, fagfællebedømt og systematisk fremsøgt litteratur (som nævnt i afsnit 5.6.1.1 og 5.6.1.2), kan andre kilder til litteratur anvendes, herunder 'grå litteratur'. Med 'grå litteratur' menes litteratur, der ikke er publiceret kommercielt via forlag, og som ofte ikke kan findes via bibliografiske databaser, såsom CENTRAL og PubMed. 'Grå litteratur' omfatter bl.a. tekniske rapporter, arbejdspapirer, konferencepublikationer, ph.d.-afhandlinger, specialer, myndighedsmateriale mv.

I tilfælde hvor ekspertudtalelser forventes at kunne bidrage med nødvendig information til afdækning af undersøgelsesspørgsmål inden for et eller flere af den større analyses perspektiver, kan disse anvendes. Det bør tilstræbes, at vedkommendes erfaringer og viden er repræsentativ for klinisk praksis, patientgruppen eller organisationen.

5.6.2. Indsamling af ny evidens vedrørende patientperspektivet og organisatoriske implikationer

Når fagudvalget vurderer, at evidensgrundlaget, der er tilgængeligt i litteraturen (videnskabelig og 'grå'), ikke er fyldestgørende til at kunne besvare undersøgelsesspørgsmålene inden for patientperspektivet og/eller organisatoriske implikationer, kan fagudvalget beslutte, at der skal indsamles ny empiri.

Følgende kriterier gør sig gældende, før der vil blive truffet en sådan beslutning;

1. Der skal være tilstrækkelige ressourcer tilgængelige, herunder en realistisk tidshorisont og arbejdskraft.
2. Et nyt studie må forventes at være afgørende for i sidste ende at kunne besvare analysespørgsmålet.

Hvis fagudvalget og sekretariatet vurderer, at ovenstående kriterier er opfyldt, kan der igangsættes et nyt empirisk studie. I den forbindelse skal det besluttes, hvilken type studie og hvilket design, der skal udarbejdes, for at Behandlingsrådet kan besvare de konkrete undersøgelsesspørgsmål.

Bruger- og patientoplevelser og organisatoriske implikationer kan belyses ved brug af kvalitative og kvantitative undersøgelsesmetoder. Valget af metode afhænger af hvilke(t) undersøgelsesspørgsmål, der skal besvares i den pågældende analyse. De metoder, Behandlingsrådet kan gøre brug af til at generere ny data til belysning af patientperspektiver og/eller organisatoriske implikationer, er beskrevet i afsnit 6.3.2.

Det kan være nødvendigt at udlicitere en eller få opgaver ifm. at få indsamlet ny data til belysning af patientperspektivet og/eller organisatoriske implikationer. Hvis Behandlingsrådet vurderer, at det er nødvendigt at udlicitere opgaver, vil Behandlingsrådet benytte sig af de regionale og nationale aktører, som udbyder konsulentytelser til indsamling af primær data inden for sundhedssektoren.

6 Analysen

Den større analyse udarbejdes i samarbejde mellem fagudvalget og sekretariatet og følger specifikationerne fra analysedesignet. Den endelige større analyse indeholder afsnittene i Tabel 1.

Den større analyses bestanddele	Se afsnit
<u>Introduktion</u>	6.1
Basisinformation om genstandsfeltet og beskrivelse af de inkluderede alternativer	
<u>Klinisk effekt og sikkerhed</u>	
Besvarelse af undersøgelsesspørgsmål vedrørende den kliniske effekt og sikkerhed, jf. analysedesignet	6.2
<u>Patientperspektivet</u>	
Besvarelse af undersøgelsesspørgsmål vedrørende patientperspektivet, jf. analysedesignet	6.3
<u>Organisatoriske implikationer</u>	
Besvarelse af undersøgelsesspørgsmål vedrørende de organisatoriske implikationer, jf. analysedesignet	6.4
<u>Sundhedsøkonomi</u>	
Besvarelse af undersøgelsesspørgsmål vedrørende sundhedsøkonomi	6.5
<u>Fagudvalgets opsummering og vurdering</u>	6.6

Tabel 1. Den større analyses bestanddele og relevante afsnit der indeholder uddybning heraf.

6.1 Introduktion

Heri opsummeres information om den større analyses genstandsfelt og de alternativer, den inkluderer. Desuden beskrives alternativernes anvendelsesområde.

6.2 Klinisk effekt og sikkerhed

I beslutningen om hvilke(t) undersøgelsesspørgsmål, der skal besvares vedrørende klinisk effekt og sikkerhed, tager fagudvalget udgangspunkt i det konkrete analysespørgsmål og tilhørende PICOS, jf. analysedesignet. Undersøgelsesspørgsmålene kan inkludere flere kritiske og vigtige effektmål, som danner grundlag for vurderingen.

6.2.1 Evidensgrundlag

Selve sammenligningen af klinisk effekt og sikkerhed skal så vidt muligt basere sig på litteratur fra systematisk litteratursøgning. Analysen af klinisk effekt og sikkerhed skal baseres på den evidens, der forventeligt mest retvisende afspejler alternativernes effekt og sikkerhed over for komparator eller indbyrdes over for hinanden. Det er i forbindelse med de større analyser ikke muligt at igangsætte nye studier til indsamling af evidens til analysen af klinisk effekt og sikkerhed.

Hvis muligt, skal analysen af klinisk effekt og sikkerhed baseres på randomiserede kontrollerede forsøg, men der kan være tilfælde, hvor denne type studier ikke foreligger, eller hvor det er relevant at inddrage data fra f.eks. observationelle studier (se afsnit 6.2.3.4). Det bemærkes, at det for visse typer af alternativer enten ikke er plausibelt, muligt eller etisk forsvarligt at foretage randomiserede kontrollerede forsøg.

Fagudvalget og sekretariatet screener søgeresultaterne identificeret i litteratursøgningerne, for at udvælge litteratur jf. PICOS-specifikation, population, interventioner, komparator, effektmål og evt. setting, der er angivet i analysedesignet. I visse tilfælde vil fagudvalget i analysedesignet have specificeret krav til f.eks. studiedesign, som bør efterleves i screeningen af litteratur.

Selektionen af litteratur til analysen af klinisk effekt og sikkerhed skal dokumenteres i et PRISMA⁷ flowdiagram. Der henvises i øvrigt til [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#) (kapitel 4) for god praksis vedrørende søgning efter og udvælgelse af litteratur.

6.2.2. Studiekarakteristika

Væsentlige studiekarakteristika for inkluderede primærstudier kan opsummeres i tabelform hvor muligt, herunder design/studietype, patientkarakteristika, forhold vedrørende blinding, interventioner, varighed/opfølgningstid og effektmål. Alle relevante effektmål fra inkluderede studier angives jf. analysedesignet. Det skal fremgå tydeligt, hvis der er definitoriske eller opgørelsesmæssige forskelle på effektmål på tværs af identificerede studier og/eller afvigelser fra analysedesignet.

6.2.3. Analyse af klinisk effekt og sikkerhed

Grundet de større analysers karakter vil det ofte være interessant at belyse samtlige parvise effektforskelle blandt de inkluderede alternativer, der er specificeret i analysedesignet, hvor dette er metodisk forsvarligt. De bagvedliggende statistiske analyser bliver præsenteret for hvert effektmål i analysedesignet. For effektmål, hvor det ikke er muligt at beregne alle parvise effekter, f.eks. hvis data for det specificerede effektmål ikke findes, præsenteres parvise effektforskelle for de alternativer, hvor dette er muligt.

Datagrundlaget kan forventeligt variere mellem effektmålene, og de brugte statistiske metoder kan derfor ligeledes variere. I alle tilfælde benyttes kun validerede metoder, og brugen af disse skal beskrives klart.

For hvert effektmål angives for hvert studie hvilken populationen, der er brugt i analysen (*intention-to-treat* (ITT)⁸ eller *per-protocol* (PP)⁹). Om muligt tages udgangspunkt i ITT-populationen.

Resultater fra den komparative analyse af dikotome effektmål angives hvor muligt både relative (f.eks. *hazard ratio* [HR] eller *risk ratio* [RR]) og absolutte værdier (f.eks. *risk difference* [RD], eller *number-needed-to-treat/number-needed-to-harm*). Effektforskelle for kontinuerte effektmål opgives som absolutte værdier, f.eks. forskel i gennemsnit (MD) eller, hvis nødvendigt, *standardized mean difference* (SMD)¹⁰. I alle tilfælde ledsages effektestimater af relevante usikkerhedsestimater.

6.2.3.1. Netværksmetaanalyser og indirekte sammenligninger

Da det ofte er ønskværdigt at belyse de parvise effektforskelle mellem samtlige inkluderede alternativer, vil det være relevant at udfører en netværksmetaanalyse for de effektmål, hvor dette er metodisk forsvarligt. Specifikt er en netværksmetaanalyse relevant, hvis der foreligger et sammenhængende evidensnetværk (eksempel 1 i Figur 3), samt at: 1) der er mere end tre inkluderede alternativer, eller 2) der foreligger både direkte og indirekte evidens for en given parvis sammenligning.

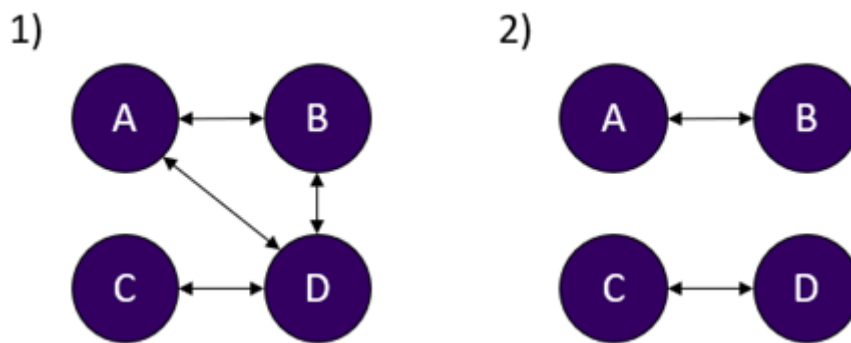
For dikotome effektmål udføres netværksmetaanalysen på relative effektstørrelser (HR eller RR), og disse kan efterfølgende omregnes til absolutte effektstørrelser under visse antagelser (se evt. Medicinrådets appendiks 5 og 6 i Medicinrådets [Håndbog for proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, v. 2.8](#)). Disse antagelser vil tydeligt fremgå sammen med de pågældende resultater. For kontinuerte effektmål udføres netværksmetaanalysen på absolutte mål (MD), eller relative mål (SMD) hvis det er nødvendigt.

I tilfælde, hvor der anvendes netværksmetaanalyser i den større analyse, vil netværket blive begrænset til kun at inkludere de sammenligninger, som er nødvendige for at tilvejebringe parvise effektestimater for inkluderede alternativer.

I tilfælde hvor der ikke foreligger et sammenhængende evidensnetværk, eller hvor netværksmetaanalyser ikke er relevante, kan der stadig være behov for at udføre indirekte sammenligninger hvor muligt. I sådanne tilfælde beregnes indirekte effektestimater efter jævnfør Buchers metode¹¹.

6.2.3.2. Direkte sammenligninger

Såfremt der ikke foreligger et sammenhængende evidensnetværk, eller hvor der er evidens på en direkte sammenligning, som ikke er forbundet med det resterende evidensnetværk (eksempel 2 i Figur 3), vil alle relevante direkte sammenligninger blive belyst. Hvis der for to alternativer foreligger et enkelt studie, hvor disse er sammenlignet direkte (*head-to-head*), vil effektestimater for dette studie blive benyttet.



Figur 3. Scenarier for de typer af datagrundlag der kan ligge til grund for sammenligningen af klinisk effekt mellem de inkluderede alternativer A, B, C og D, som er specificeret i analysedesignet. Pile illustrer direkte sammenlignende studier, og kan dække over flere komparative studier for samme sammenligning. 1) Illustrer et sammenhængende netværk af evidens. Her vil en netværksmetaanalyse være relevant, og samtlige parvise effektforskelle kan estimeres. 2) Evidensnetværket er ikke sammenhængende, og indirekte sammenligninger mellem alle inkluderede alternativer er ikke muligt. De direkte effektestimater for A vs. B og C vs. D præsenteres, og en eventuel narrativ sammenligning mellem de resterende alternativer præsenteres. Afhængigt af mængden af evidens, kan direkte effektforskelle belyses ved brug af metaanalyser.

Foreligger der mere end ét direkte sammenlignende studie, vil resultaterne fra disse blive aggregeret i en parvis metaanalyse, hvis forudsætningerne herfor er opfyldt. Findes der eksisterende publicerede metaanalyser, der belyser en relevant direkte sammenligning, samt hvor population (P) og effektmål (O) stemmer overens med analysedesignet, kan denne anvendes. Det samme gør sig gældende for publicerede netværksmetaanalyse, der besvarer de kliniske undersøgelsesspørgsmål, som er fremsat af fagudvalget i analysedesignet. Ved brug af publicerede netværksmetaanalyser vurderes om denne er opdateret mht. at inkludere det nyeste evidens.

6.2.3.3. Naive sammenligninger

I situationer hvor der ikke foreligger et sammenhængende evidensnetværk kan det være relevant at sammenstille enkelte alternativer narrativt og naivt. Det kan f.eks. være i situationer, hvor der foreligger evidens fra en direkte sammenligning, og hvor denne ikke er forbundet til resten af evidensnetværket (eksempel 2 i Figur 3). Alternativer, der er direkte sammenlignet, vil evt. kunne sammenstilles narrativt til resten af netværket, og en sådan sammenligning vil kunne suppleres af et naivt estimat på effektforskelle. Et sådant estimat er præget af stor usikkerhed og kan ikke kvantificeres, og konfidensintervaller kan derfor ikke præsenteres. En narrativ eller naiv sammenligning er derfor som hovedregel utilstrækkelig til at drage konklusioner om klinisk effekt og sikkerhed.

6.2.3.4. Brug af observationelle data

Behandlingsrådet er opmærksom på, at det for visse typer af alternativer ikke er plausibelt, muligt eller etisk forsvarligt at gennemføre RCT'er. I sådanne tilfælde vil observationelle studier være en vigtig kilde til at belyse klinisk effekt og sikkerhed i de større analyser. Observationelle data kan benyttes som beskrevet ovenfor, men det er nødvendigt at tage hensyn til visse metodiske problematikker ved denne slags studier. Ved brug af observationelle data foretages altid en grundig vurdering af risiko for bias, herunder confounders, selektionsbias mv.

Randomiserede og observationelle data bør analyseres særskilt. Samtidig foretrækkes generelt randomiserede kontrollerede forsøg, og derfor vil det kun være relevant at inddrage observationelle data i en formel statistisk analyse, hvis der ikke foreligger randomiserede data for en given sammenligning.

For yderligere information vedrørende brug af observationelle data samt de ovenstående analysemetoder henvises til [EUnetHTAs retningslinjer](#) om direkte og indirekte sammenligninger samt [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#).

6.3 Patientperspektivet

I beslutningen om hvilke(t) område(r), der skal afdækkes inden for patientperspektivet, dvs. hvilke undersøgelsesspørgsmål, der stilles, tager fagudvalget udgangspunkt i det konkrete analysespørgsmål og tilhørende PICOS, jf. analysedesignet.

De identificerede effekter ved alternativerne, vil ofte ikke på tilstrækkelig vis afspejle den fulde påvirkning for patienten, hvorfor det kan være relevant at afdække flere vinkler af patientperspektivet. Dette kan f.eks. opstå ved flytning af behandling fra sygehus til eget hjem, hvor effekten er at undgå infektioner, men hvor patienterne forventeligt også ville have en præference til denne flytning (f.eks. som følge af ændret fornemmelse af tryk, tilfredshed, bekvemmelighed, mv.).

6.3.1. Evidensgrundlag

Evidensgrundlaget kan basere sig på kvalitative og kvantitative data samt evidens, der placerer sig langs det traditionelle evidenshierarki. Ved indsamling af evidens inden for patientperspektivet er det væsentligt at gennemgå den eksisterende evidens inklusive den publicerede litteratur, som er identificeret i litteratursøgningen, f.eks. fra de studier der er anvendt til belysning af den kliniske effekt og sikkerhed (jf. afsnit 6.2.1 og afsnit 5.6) og nationale rapporter f.eks. nationale kliniske retningslinjer og andet grå litteratur. Hvis der er behov for mere viden for at kunne besvare et eller flere undersøgelsesspørgsmål, vurderer fagudvalget, om den manglende viden skal forsøges tilvejebragt gennem indhentning af ny data, f.eks. ved interviews, spørgeskemaundersøgelser, mv. (se afsnit 5.6.2 og 6.3.2). Ligeledes er det væsentligt at inddrage de patientrepræsentanter der sidder med i fagudvalget til både at bidrage med at søge kilde til viden, men også inddrage deres egne erfaringer med og forventninger til alternativerne mv.

I udgangspunktet skal afdækningen af patientperspektivet, tage udgangspunkt i hvordan alternativerne påvirker patienten eller patientgruppen. Afdækningen kan inkludere adskillige aspekter, herunder individuelle forhold hos patienten som f.eks. disse:

- tilfredshed med alternativerne og hvordan disse f.eks. indgår i behandling
- erfaringer med eller forventninger til et givent alternativ
- følelse af stigmatisering ved anvendelse af/behandling med et givent alternativ (det vil dog oftest være sygdommen der er stigmatiseret)
- sociale forhold, herunder familie- og arbejdsliv
- ændringer i økonomiske forhold, der f.eks. påvirker holdning til/oplevelse med alternativerne

- kommunikative forhold, f.eks. påvirkning af relationen mellem patient og sundhedsprofessionel
- etiske forhold og problemstillinger, f.eks. om patienten føler at alternativerne påvirker patientens autonomi
- ændringer af afledt social ulighed i sundhed, hvis alternativerne har en påvirkning på ulighed i sundhed

Det foretrækkes, at den evidens, der præsenteres vedrørende patientperspektivet, stammer fra patienter, som har konkrete erfaringer med et eller flere af de relevante alternativer. Hvis der ikke eksisterer – og det ikke er muligt at indhente – konkrete patienterfaringer med alternativerne, kan afdækningen af patientperspektivet suppleres med viden om patienters præferencer, holdninger og forventninger til alternativerne uden at denne information er erfaringsbaseret.

I tillæg til afdækningen af hvordan patienter som individer oplever alternativerne, kan det være relevant at beskrive alternativerne på makroniveau, f.eks. i forhold til alternativernes tilgængelighed for forskellige patientgrupper. Dette kan f.eks. vedrøre, om begrænsninger som blindhed, demens eller immobilitet gør, at nogle alternativer har begrænset eller øget anvendelse for visse patientgrupper. Dette kan give anledning til ulige adgang til sundhedsydelser og – på et overordnet plan – øget eller mindsket ulighed i sundhed.

6.3.2. Indhentning af ny empiri

Det kan i forbindelse med afdækningen af patientperspektivet, de organisatoriske implikationer, og til dels også sundhedsøkonomien være relevant at indhente ny data. Beskrivelsen af metoderne, der kan anvendes ved indhentning af ny data, er derfor gældende for disse tre perspektiver og det gælder derfor for alle tre perspektiver, at der henvises til afsnit kvalitativ evidens 6.3.2.1 og kvantitativ evidens 6.3.2.2.

Hvis indhentning af ny evidens foretages med bistand fra eksterne parter, vil den metodiske tilgang hertil skulle afklares med Behandlingsrådets sekretariat og være inden for de metodiske rammer, som fremgår af metodevejledningen. Det er et kriterium for igangsættelse af al indhentning af ny empiri, at fagudvalget vurderer, at den indsamlede evidens vil være af afgørende karakter for kvaliteten af analyserapport samt potentielt udslagsgivende for de endelige anbefalinger.

6.3.2.1. Kvalitativ evidens

Kvalitative undersøgelser såsom interviews producerer viden om subjektive og individuelle bruger¹²- og patientoplevelser. I de situationer, hvor der er behov for at indsamle ny evidens baseret på kvalitative metoder for at kunne besvare et eller flere undersøgelsesspørgsmål, skal det besluttes hvilken kvalitativ metode, der er mest hensigtsmæssig at anvende til generering af ny evidens. Listen nedenfor indeholder den værktøjskasse, som Behandlingsrådet kan gøre brug af, når fagudvalget har vurderet, at der er behov for at indsamle ny kvalitativ evidens:

- Ekspertudtalelser
- Individuelle interviews
- Fokusgruppediskussioner og/eller -interviews
- Observationsstudier

Sekretariatet kan i samarbejde med fagudvalget i analysedesignet specificere de metoder, der ønskes anvendt til afdækning af de specifikke undersøgelsesspørgsmål. I tillæg til specifikation af det overordnede metodevalg er det også muligt i analysedesignet yderligere at angive krav til f.eks. følgende:

- Udarbejdelse af interviewguide, herunder relevante temaer i interviewguiden der ønskes belyst
- Udvælgelse af relevante respondenter, herunder patient- eller personalegruppe(r), der forventeligt er repræsentative for den gruppe af patienter eller sundhedsprofessionelle man ønsker at belyse

- Antal respondenter (patienter, pårørende, sundhedsprofessionelle)

Den eksakte tilgang til indhentning og analyse af de kvalitative data beror på den konkrete større analyse og de opstillede undersøgelsesspørgsmål, hvorfor det ikke er muligt at angive en standardiseret tilgang til dette. Vurderes det, at et eller flere undersøgelsesspørgsmål kun kan afdækkes ved indhentning af ny kvalitativ evidens, skal dette gøres i henhold til god praksis inden for kvalitativ forskning¹³.

6.3.2.2. Kvantitativ evidens

Det er kun relevant at indhente ny kvantitativ data, hvis data ikke kan findes i den videnskabelige eller 'grå' litteratur. Indhentning af ny kvantitativ data vil eksempelvis kunne designes som udførelse af en ny spørgeskemaundersøgelse, enten udviklet til den større analyses formål, eller gennem et eksisterende spørgeskema. Derudover kan analysen også informeres af allerede indhentet kvantitativ data, såsom *Patient reported outcomes* (PRO)-data, hvis dette eksisterer.

Spørgeskemaundersøgelser er dog tidskrævende og omfangsrige, og det skal derfor vurderes, om det er den eneste mulighed, der er for at besvare de(t) relevante undersøgelsesspørgsmål. Derfor bør man undersøge, om der f.eks. findes PRO-data, som primært vil være indsamlet til andre kvalitetsudviklingsformål, men som kan anvendes til besvarelsen af undersøgelsesspørgsmål. F.eks. kan det, ved større analyser der fokuserer på en organisationsændring i et givent forløb (f.eks. ændringer i organisering af hjemmefødsler eller jordemoderkonsultationer), være relevant at undersøge, om der eksisterer allerede, indsamlede PRO-data på komparator og/eller PRO-data i pilotprojekt vedrørende den givne intervention.

Hvis fagudvalget beslutter, at der bør udføres en spørgeskemaundersøgelse i forbindelse med afdækning af undersøgelsesspørgsmål, skal det vurderes, om det i første omgang er muligt at anvende allerede udviklede spørgeskemaer, da dette er at foretrække ift. tidsrammen for større analyser. Dette kunne f.eks. være PRO-spørgeskemaer, som er tilgængelige på [PRO-Spørgeskemabank \(pro-danmark.dk\)](http://pro-danmark.dk), hvor man evt. kan hente inspiration og videreudvikle spørgeskemaer.

Vurderes det, at et eller flere undersøgelsesspørgsmål kun kan afdækkes ved hjælp af spørgeskemaundersøgelser specifikt udviklet til formålet, skal dette gøres i henhold til god praksis inden for udarbejdelse af spørgeskemaundersøgelser. De konkrete rammer for udarbejdelsen af et spørgeskema, som skal udvikles specifikt til afdækningen af et eller flere undersøgelsesspørgsmål, vil fremgå i en aftale med en eventuel konsulentvirksomhed.

6.3.3. Præsentation af fund

En opsummering af de patientrelevante fund og en redegørelse for de metodemæssige og kontekstuelle forhold som fundene er forankret i, skal fremgå, uanset om fundene er baseret på litteratur eller på ny data.

Fundene skal præsenteres på et syntetiseret niveau og, hvis muligt, på mikro- og makroniveau (se evt. afsnit 5.3 om patientperspektivet). Generaliserbarheden af de enkelte fund vurderes med henblik på om disse forventes at være et repræsentativt udtryk for patientpopulationens holdninger, tanker, præferencer mv., eller ej. Enkeltstående observationer kan anvendes som eksemplificering af et mere generelt fund på tværs af en gruppe.

Hvis de patientrelevante fund beror på indhentet empiri, skal følgende elementer (hvor relevant) beskrives med henblik på øget transparens for så vidt angår empiriens oprindelse og egnethed til at beskrive undersøgelsesspørgsmål og dermed analysespørgsmål:

- Den anvendte metodiske tilgang (hvad enten der er tale om kvalitative eller kvantitative data)
- Konteksten hvori data er indhentet
- Respondentgruppe, herunder dennes størrelse og karakteristika
- Samplingstrategi

- Anvendte instrumenter (f.eks. hvilke spørgeskema(er) der er anvendt, interviewguide og evt. programmer til håndtering af data)
- Datahåndtering
- Analysestrategi
- Tilgang til analysesyntese og fortolkning

Se i øvrigt også [SRQR \(Standards for Reporting Qualitative Research\) tjeklisten](#) for uddybning af emnerne, der kan være relevante at afreportere i forbindelse med kvalitative studier.

6.4. Organisatoriske implikationer

Den nødvendige detaljeringsgrad for organisationsperspektivet er betinget af den større analyses alternativer og dertilhørende karakteristika. Det kan være alternativer som forventeligt vil medføre organisatoriske implikationer eller forandringer, som er nødvendige at få belyst mhp. implementering eller udfasning. Desuden kan der være alternativer som medfører minimale organisatoriske implikationer eller forandringer. Det kunne f.eks. være en AI løsning til koloskopi som vil have begrænset indflydelse på arbejdsgangen i forbindelse med koloskopi-undersøgelser, men hvor der formentlig alene vil være oplæring og evt. kompatibilitetsudfordringer forbundet med brugen af dette alternativ.

Det er derfor ikke muligt at angive én fremgangsmåde for, hvordan det organisatoriske perspektiv skal afdækkes for større analyser. Fagudvalget vil i analysedesignet angive i hvor høj grad det organisatoriske perspektiv skal udfoldes samt identificere og udvælge de relevante undersøgelsesspørgsmål til at danne ramme for redegørelsen. Fastlæggelse af undersøgelsesspørgsmål medvirker dermed til afklaring af hvilken type evidens, der bør inkluderes for det organisatoriske perspektiv.

De respondenter, hvis besvarelse inkluderes i afdækning af de organisatoriske implikationer, skal være repræsentative for de brugere og den setting, hvori alternativer forventeligt vil eller allerede anvendes. Respondenter skal findes hvor det er relevant og gerne så repræsentativt på tværs af geografiske områder, relevante setting mv., om muligt. F.eks. bør afdækningen af de organisatoriske implikationer ikke udelukkende baseres på respondenter, som alle arbejder på den samme afdeling i den samme region. Det vigtige er, at respondenterne forventeligt er repræsentative og total set kan afspejle det samlede billede af de organisatoriske implikationer ved implementering eller udfasning.

Fagudvalget kan supplere og kvalificere respondenternes besvarelser samt den større analyse som helhed, men forventes ikke at være eneste kilde til afdækning af de organisatoriske implikationer.

6.4.1. Evidensgrundlaget

Evidensgrundlaget kan basere sig på kvalitative og kvantitative data samt evidens, der placerer sig langs det traditionelle evidenshierarki (se evt. tilsvarende beskrivelse fra afsnit 6.3.1). Hvor det er relevant, vil der blive inddraget evidens fra den overordnede systematiske litteratursøgning, f.eks. fra de studier der er anvendt til belysning af den kliniske effekt og sikkerhed (jf. afsnit 6.2.1). Derudover vil der forventeligt være information af hente i nationale rapporter f.eks. nationale kliniske retningslinjer og andet grå litteratur.

Større analyser foretaget af Behandlingsrådet bør i videst muligt omfang basere sig på konkrete erfaringer med anvendelse og evt. implementering af en given intervention, når der skal redegøres for de organisatoriske implikationer. Det praktiske erfaringsgrundlag bør, hvor muligt, tage udgangspunkt i dansk praksis. Erfaringer gjort inden for udenlandske sundhedssystemer, der organisatorisk set ligner det danske sundhedssystem, kan inddrages, hvis det vurderes generaliserbart. I denne forbindelse bør det kvalificeres i hvor høj grad de organisatoriske forhold, der er identificeret

i udenlandsk litteratur, kan overføres til en dansk kontekst. Et eksempel herpå kan være, hvis alternativerne er blevet anvendt af anæstesi-læger i den udenlandske setting, men i en dansk setting vil blive anvendt af en anden faglighed, f.eks. anæstesisygeplejersker.

Forventeligt vil beskrivelsen af organisatoriske implikationer basere sig på fagudvalgets erfaringer med eller forventninger til alternativerne, arbejdsgangsanalyser, eksisterende litteratur, f.eks. på baggrund af den systematiske litteratursøgning og/eller grå litteratur, og i nogle situationer indhentning af ny empiri f.eks. interviews eller observationsstudier. Fagudvalget kan efter screeningen af litteraturen på området beslutte, at det er nødvendigt for afdækning af organisatoriske implikationer at indsamle ny empiri. For indhentning af ny empiri og særligt for udførelse af nye kvalitative undersøgelser henvises der til afsnit 6.3.2 og 6.3.2

6.4.2. Organisationsbeskrivelse og anvendelse/udfasning

Hvis fagudvalget vurderer, at alternativerne har organisatoriske implikationer, skal disse forhold afdekkes specifikt med hensyn til, hvordan alternativerne forventes anvendt under danske forhold.

Beskrivelsen af de organisatoriske implikationer bruges derudover også til følgende:

- At identificere områder eller elementer ift. implementering eller udfasning, som kan udelades for videre uddybning i den større analyse.
- At indhente informationer om anvendelse (f.eks. implementering, indkøb, ressource-træk ved personale, kompetencekrav til personale, påvirkning af forbrug af andre materialer, udfasning mv.) af alternativerne som har indflydelse på de omkostningskomponenter som inkluderes og værdisættes i den sundhedsøkonomiske analyse.
- At beskrive, om der er særlige hensyn, der skal tages, i forhold til at opskalere forholdene, der ses i de kliniske studier eller en lokal setting, til en mere udbredt anvendelse på nationalt plan.

Som beskrevet i afsnit 5.4 bør afdækningen af organisationsperspektivet, hvis muligt, fokusere på ændringer i både mikro- og makroorganisatorisk niveau. Beskrivelsen skal ske på et generaliseret niveau forstået på den måde, at beskrivelsen *ikke* skal tage udgangspunkt i lokale forhold, f.eks. i forhold til en bestemt afdeling på et bestemt sygehus¹⁴. Beskrivelsen bør dog stadig, i det omfang det er empirisk og evidensmæssigt muligt, kunne afspejle forskelle i de lokale forhold f.eks. ved hjælp af relevante eksemplificeringer.

6.4.3. Præsentation af fund

Som for patientperspektivet gør det sig her gældende, at en opsummering af fund, som er relevante for organisationsperspektivet, med tilhørende redegørelse af de metodemæssige og kontekstuelle forhold som fundene er forankret i, skal fremgå.

Fundene skal præsenteres på et syntetiseret niveau og, hvis muligt, på mikro- og makroniveau (se evt. afsnit 5.3 om patientperspektivet). Generaliserbarheden af de enkelte fund vurderes med henblik på om disse forventes af være et repræsentativt udtryk for de organisatoriske forhold, som er gældende i dansk kontekst. Lokale observationer kan, som før beskrevet, anvendes som eksemplificering af et mere generelt fund.

Hvis de organisatoriske fund beror på ny empiri, der er indhentet i forbindelse med den aktuelle større analyse, skal elementerne fra afsnit 6.3.3 (hvor relevant) beskrives med henblik på høj transparens for så vidt angår empiriens oprindelse og egnethed.

6.5 Sundhedsøkonomi

Dette afsnit samt de tekniske bilag beskriver de metodiske tilgange, der kan anvendes af Behandlingsrådet til udarbejdelse af de sundhedsøkonomiske analyser. Den sundhedsøkonomiske analyse skal udarbejdes inden for de overordnede metodiske rammer, der er beskrevet i Tabel 2. Fagudvalget kan i analysedesignet ydermere fremsætte specifikke krav til den sundhedsøkonomiske analyse, såsom anvendt tidshorizont, effektmål, analysetype, følsomhedsanalyser, mv. Disse krav betinges af den større analyses alternativer og kan have betydning for omfanget af den sundhedsøkonomiske analyse. Det kan ydermere være relevant at lade bestemte elementer af det sundhedsøkonomiske analysedesign være betingede af resultaterne for de øvrige tre domæner.

I forbindelse med afrapporteringen af den større analyse redegør fagudvalg og sekretariat for metoder, antagelser, forudsætninger og inkluderet data, mv., der er anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse. Dette muliggør, at de forskellige trin i den sundhedsøkonomiske analyse er lette at følge, og at denne kan foretages igen med alternative forudsætninger og antagelser, hvis Rådet senere finder det relevant.

Element	Metodiske rammer	Afsnit
Analysemetode	Omkostningsanalyse Omkostningskonsekvensanalyse <i>Cost-utility</i> analyse	6.5.3
Komparator	De(n) alternativ(er), som udgør bedste eksisterende behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis	6.5.4
Analyseperspektiv	Samfundsperspektiv (med begrænsninger)	6.5.7
Tidshorizont	Tidshorizonten for analysen bør være så lang, at alle væsentlige forskelle i relevante sundhedsmæssige effekter og omkostninger mellem de inkluderede alternativer indgår	6.5.2
Diskontering	Den til enhver tid gældende diskonteringsrente fra Finansministeriet skal benyttes for både sundhedseffekter og omkostninger	6.5.6
Måling af sundhedseffekter	De(t) effektmål der vurderes mest relevant(e) for at opnå en fyldestgørende effektvurdering for de inkluderede alternativer	6.5.1 6.5.3
Metode til at håndtere usikkerheder	Probabilistisk og deterministiske følsomhedsanalyser	6.5.8

Tabel 2. Metodiske rammer for den sundhedsøkonomiske analyse, som danner grundlag for en større analyse i Behandlingsrådet, samt de afsnit hvori det metodiske element er uddybet.

6.5.1 Evidensgrundlaget

Hvis der via litteratursøgningen (jf. afsnit 5.6) eller som følge af forhåndskendskab er identificeret eksisterende sundhedsøkonomiske analyser af én eller flere alternativer i den større analyse, kan fagudvalget og sekretariatet anvende disse i forbindelse med udarbejdelsen af den sundhedsøkonomiske analyse i det omfang, det er meningsfyldt. Eksisterende sundhedsøkonomiske

analyser kan bruges som referencer til at evaluere plausibiliteten af resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse.

Det vil sjældent være muligt at anvende resultaterne af eksisterende sundhedsøkonomiske analyser direkte i Behandlingsrådets sundhedsøkonomiske analyse. I visse tilfælde kan datainputs dog anvendes på f.eks. ressourceforbrug (tidsforbrug, forbrug af materialer mv.) fra eksisterende sundhedsøkonomiske analyser, hvis det med rimelighed kan forventes, at den kliniske praksis, hvor data er indhentet, ligner den danske (se også Behandlingsrådets tekniske bilag vedrørende omkostningsopgørelse).

Det kan blive nødvendigt at basere enkelte omkostningselementer i den sundhedsøkonomiske analyse på ekspertudtalelser, hvis evidensgrundlaget er særligt begrænset. I sådanne tilfælde skal fagudvalg og sekretariat være opmærksomme på at få afdækket det mulige spænd, de(t) berørte omkostningselement(er) kan have. Retningslinjerne for transparent kildeangivelse gælder også for eksperter, der udtaler sig om omkostningselementer til den sundhedsøkonomiske analyse (se afsnit 5.6.1.3).

6.5.2. Tidshorisont

Tidshorisonten for den sundhedsøkonomiske analyse bør være så tilstrækkelig lang, at alle relevante sundhedseffekter og omkostninger for de inkluderede alternativer indgår, medmindre fagudvalget foreskriver andet i analysedesignet.

6.5.3. Analysemetode

Valget af analysemetode afhænger af de inkluderede alternativer og de(t) anvendte effektmål, som indgår i den større analyse. Fagudvalget angiver i analysedesignet hvilken analysemetode, der skal anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, herunder fulde sundhedsøkonomiske analyser. Hvis det i gennemgangen af den kliniske effekt og sikkerhed (afsnit 6.2) dog fremkommer, at der ikke er klinisk merværdi eller forskel i sikkerhed ved en eller flere af de inkluderede interventioner set i forhold til komparator(-erne), kan det være tilstrækkeligt at udføre en omkostningsanalyse til trods for, at analysedesignet oprindeligt angav en fuld sundhedsøkonomisk analyse. Hvis dette er en mulighed, vil det være angivet i analysedesignet. Fagudvalget kan også vurdere, at en omkostningsanalyse er tilstrækkelig, hvis det i udarbejdelsen af analysedesignet vurderes, at der er belæg for, at de(t) inkluderede alternativ(er) er klinisk ligeværdig(e). Hvis fagudvalget beslutter, at en fuld sundhedsøkonomisk analyse er relevant og nødvendig, kan denne udgøres af enten en omkostningskonsekvensanalyse, en omkostningseffektivitetsanalyse eller en *cost-utility* analyse¹⁵.

Hvis analysedesignet foreskriver en omkostningskonsekvensanalyse, skal denne tage udgangspunkt i de effektmål, som er blevet vurderet kritiske for den større analyse, jf. afsnit 5.2. Effektmålene skal være relevante og sammenlignelige mellem de inkluderede alternativer. Omkostningskonsekvensanalysen suppleres af en omkostningseffektivitetsanalyse på det effektmål, som vurderes mest kritisk af fagudvalget.

Hvis fagudvalget kun har identificeret ét kritisk effektmål i analysedesignet, udarbejdes udelukkende en omkostningseffektivitetsanalyse på dette. Hvis fagudvalget vurderer, at et enkelt effektmål ud af flere kritiske effektmål har altoverskyggende betydning for den større analyse, udarbejdes kun én omkostningseffektivitetsanalyse på dette effektmål.

Hvis analysedesignet foreskriver en *cost-utility* analyse, hvor effekten opgøres som en påvirkning på helbredsrelateret livskvalitet, anvendes kvalitetsjusterede leveår (QALYs) som effektmål. Se de tekniske bilag vedrørende sundhedsøkonomisk modellering for en uddybning af *cost-utility* analyser.

For omkostningseffektivitetsanalyser og *cost-utility* analyser, hvor én intervention sammenlignes med én komparator, udtrykkes resultatet ved den inkrementelle omkostningseffektivitets-ratio (ICER). Hvis fagudvalget beslutter at sammenligne flere alternativer på tværs af hinanden, skal fagudvalget og sekretariatet afsøge, om der opstår forhold med dominans eller udvidet dominans mellem de inkluderede alternativer. Der henvises til det tekniske bilag vedrørende præsentation af resultater ved mere end to alternativer.

6.5.4. Komparator

Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer de alternativer, fagudvalget angiver i analysedesignet. I udarbejdelsen af de større analyser er det muligt at inkludere én eller flere relevante interventioner og komparatorer. En komparator vil i denne sammenhæng typisk være de(n) teknologi(er) eller behandlingstilbud, som udgør standard praksis.

6.5.5. Anvendelse af sundhedsøkonomiske modeller

Det kan være nødvendigt for fagudvalget og sekretariatet at anvende sundhedsøkonomisk modellering til udarbejdelse af den sundhedsøkonomiske analyse. I analysedesignet kan fagudvalget fremsætte specifikke krav, der skal indarbejdes i modelleringen med henblik på udvikling af én eller flere repræsentative sundhedsøkonomiske modeller. Se også det tekniske bilag vedrørende sundhedsøkonomisk modellering.

6.5.6 Diskontering

Effekt og omkostninger afrapporteres som nutidsværdier. For effekter og omkostninger, der forekommer i fremtiden, anvendes en årlig diskonteringsrente svarende til den til enhver tid gældende samfundsøkonomiske diskonteringsrente fra Finansministeriet (www.fm.dk).

6.5.7. Perspektiv og omkostningsopgørelse

Den sundhedsøkonomiske analyse anvender et begrænset samfundsperspektiv. Alle omkostninger inden for alle berørte sektorer skal inkluderes, heriblandt på hospitaler, i almen praksis, speciallægepraksis, hjemmepleje, til plejehjem og sundhedsplejersker og omkostninger til hjælpemidler samt socialområdet. Ligeledes skal patientens og pårørendes behandlingsrelaterede omkostninger i form af tidsforbrug, transportomkostninger og receptpligtig medicin inkluderes. Se det tekniske bilag vedrørende omkostningsopgørelse for uddybning heraf.

6.5.8. Følsomhedsanalyser

Det er ikke muligt at standardisere hvilke følsomhedsanalyser, der bør foretages, da valget heraf beror på analysedesignet og den specifikke analysesituation. Fagudvalget definerer i analysedesignet hvilke følsomhedsanalyser, der bør gennemføres, ligesom yderligere relevante følsomhedsanalyser kan identificeres i forbindelse med analysearbejdet.

Hvis den sundhedsøkonomiske analyse består af en omkostningskonsekvensanalyse, er det tilstrækkeligt at foretage følsomhedsanalyserne med udgangspunkt i omkostningseffektivitetsanalysen på det mest kritiske effektmål (jf. afsnit 6.5.3), medmindre fagudvalget foreskriver andet i analysedesignet.

Følsomhedsanalyserne kan f.eks. have til formål at undersøge hvordan metodologiske antagelser kan påvirke resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, herunder valg af tidshorisont og

diskonteringsrente. Ligeledes kan det være relevant at undersøge forventeligt betydende strukturel usikkerhed, herunder (hvor det er relevant) funktioner anvendt til ekstrapolering af data ud over den observerede tidshorisont (jf. det tekniske bilag vedrørende sundhedsøkonomisk modellering).

Usikkerhed forbundet med inputparametre (omkostninger, effekter og sandsynligheder, hvor relevant) kan undersøges i probabilistiske og deterministiske følsomhedsanalyser. Fagudvalg og sekretariatet skal her tydeliggøre størrelsen på usikkerhederne (f.eks. i form af konfidensintervaller, antagelser som intervaller er baseret på, hvis der ikke haves data herpå, mv.), der er undersøgt i følsomhedsanalyserne. Usikkerheden forbundet med inputparametre (herunder omkostnings-, effekt og sandsynlighedsparametre), som forventeligt kan påvirke resultatet betydeligt, bør undersøges ved hjælp af *one-way* følsomhedsanalyser og præsenteres f.eks. i form af et tornadodiagram. I tillæg til *one-way* analyserne på inputparametrene bør den sundhedsøkonomiske analyse suppleres med scenarieanalyser, hvor flere inputparametre ændres simultant. Scenarieanalyser kan bl.a. indbefatte *best case/worst case* scenarieanalyser. Se det tekniske bilag vedrørende følsomhedsanalyse for yderligere information om *best case/worst case* scenarieanalyser og probabilistisk følsomhedsanalyse.

6.5.9 Præsentation af resultater

De overordnede resultater, antagelser og usikkerheder forbundet med den sundhedsøkonomiske analyse opsummeres og diskuteres af fagudvalget og sekretariatet. Fagudvalg og sekretariat skal i forbindelse med afrapportering af den sundhedsøkonomiske analyse altid redegøre for hvilke elementer, der forventeligt kan påvirke resultatet i væsentlig grad.

For omkostningsanalyser præsenteres resultaterne, så de giver overblik over, hvordan de forskellige omkostninger fordeler sig per patient for interventionerne over den tidshorisont, fagudvalget definerer i analysedesignet. De inkrementelle omkostninger per patient imellem interventionerne præsenteres særskilt.

For fulde sundhedsøkonomiske analyser afrapporteres omkostninger og effekter vedrørende alternativerne særskilt over den tidshorisont, fagudvalget definerer i analysedesignet. Ydermere afrapporteres den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio eller dominans/udvidet dominans.

6.5.10. Budgetkonsekvensanalyse

Foruden den sundhedsøkonomiske analyse udarbejder fagudvalget og sekretariatet en budgetkonsekvensanalyse, som viser den forventede påvirkning af de regionale offentlige sygehusbudgetter ved en anbefaling fra Behandlingsrådet om anvendelse af alternativerne. Budgetkonsekvensanalysen skal anskueliggøre, hvordan de offentlige regionale sygehusbudgetter forventeligt vil blive påvirket over en tidsperiode på fem år ved en given anbefaling.

Budgetkonsekvenserne skal angives separat for hvert af de fem år. Budgetkonsekvensanalysen udgøres af estimater for bl.a. forventet markedsoptag af alternativerne samt prævalens, incidens og andre relevante forhold (f.eks. pukkelafvikling) for den samlede patientpopulation, som forventes behandlet. Se det tekniske bilag vedrørende omkostningsopgørelse for yderligere information omkring budgetkonsekvensanalyse.

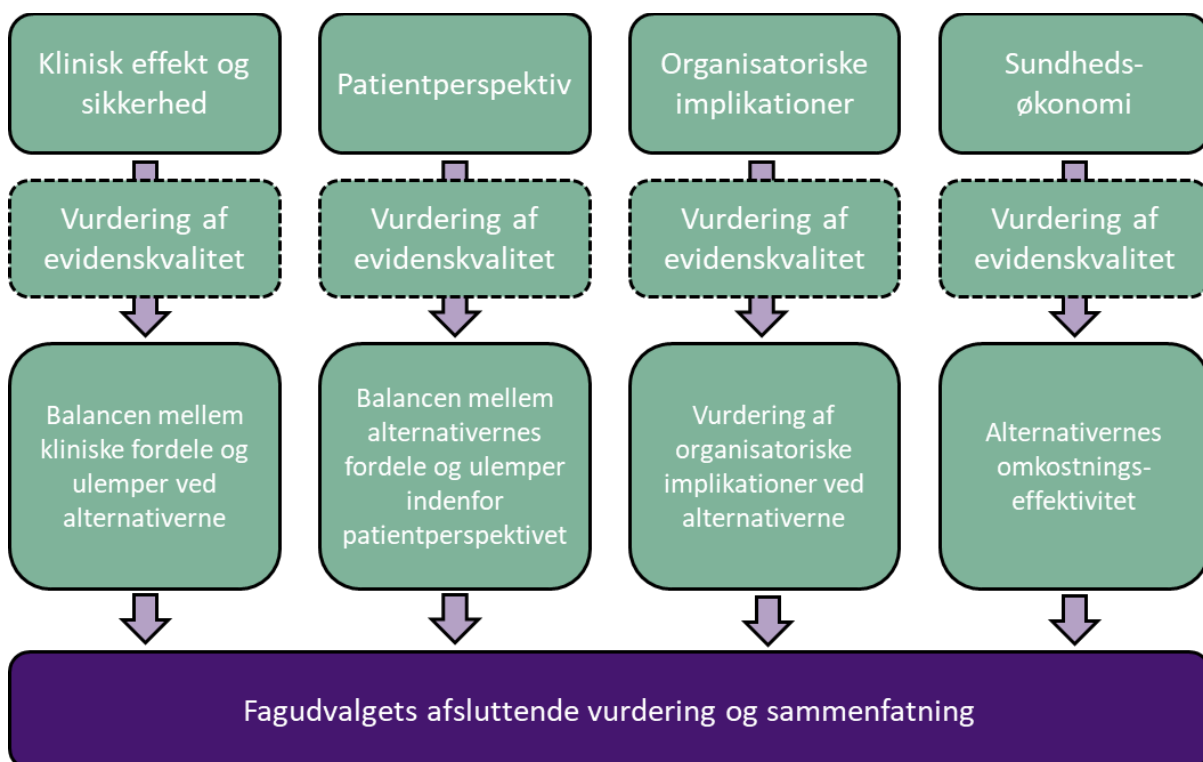
Budgetkonsekvensanalysen og de bagvedliggende estimater, antagelser og følsomhedsberegninger mv. inkluderes i den større analyse som bilag.

6.6. Fagudvalgets afsluttende vurdering og sammenfatning

Den større analyse afsluttes med fagudvalgets afsluttende vurdering og sammenfatning. Denne beror på en vurdering af evidenskvaliteten og efterfølgende opsummering af fundene inden for de inkluderede perspektiver i den større analyse, som skitseret i Figur 4. Processen for vurderingen af evidenskvalitet er skitseret i afsnit 6.6.1. Opsummering af fundene inden for de inkluderede perspektiver i den større analyse er uddybet i afsnit 6.6.2.

Fundene inden for perspektiverne skal relatere sig til de undersøgelsesspørgsmål, der blev opstillet for hvert af perspektiverne i analysedesignet, og for hvert perspektiv udarbejdes en delvurdering af alternativerne i den større analyse. På baggrund af disse udarbejder fagudvalget endeligt den afsluttende vurdering og afsluttende sammenfatning på den større analyse.

Fagudvalgets analyse inkl. afsluttende vurdering og sammenfatning videregives til Rådet, som træffer den endelige beslutning vedrørende anbefaling.



Figur 4. Procesoverblik for fagudvalgets udarbejdelse af en afsluttende vurdering og sammenfatning på den større analyse.

6.6.1. Vurdering af evidenskvalitet

Vurderingen af evidenskvaliteten udføres separat inden for de fire perspektiver. Til vurderingen af evidenskvaliteten tager fagudvalget og sekretariatet udgangspunkt i de værktøjer, der er angivet i Tabel 3. Dette gøres for at have en standardiseret tilgang til vurderingen af den evidens, der eksisterer for alternativerne.

Fagudvalget supplerer den systematiske vurdering af evidenskvalitet foretaget med værktøjerne i Tabel 3 med en kvalitativ vurdering af evidenskvaliteten inden for alle fire perspektiver. Dette suppleres yderligere med en vurdering af, om der i henhold til perspektiverne er en proportionalitet mellem den tilgængelige evidens og de konsekvenser, som alternativerne indebærer.

Vurderingen af evidenskvaliteten inddrages i forbindelse med opsummeringen af fundene inden for hvert af de fire perspektiver (afsnit 6.6.2).

Primærlitteratur			
Evidensgrundlag	Risk of bias	Evidenskvalitet	Yderligere information
Randomiserede studier	RoB version 2 (Cochrane Risk of Bias tool version 2)	GRADE	Link til artikel
Observationelle studier af interventioner	ROBINS-I (Risk of Bias In Non-randomized Studies of interventions)		Link til værktøj Link til artikel
Studier af diagnostisk præcision	QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)		Link til værktøj Link til artikel
Sekundære kilder			
Evidensgrundlag	Værktøjer til kvalitetsvurdering	Yderligere information	
Metaanalyser af randomiserede og observationelle studier	AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)	Link til værktøj Link til artikel	
Guidelines / eksisterende HTA-rapporter	AGREE-II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument). Der henvises desuden til afsnit 5.6.1.1	Link til værktøj Link til artikel	
Øvrige kilder			
Evidensgrundlag	Værktøjer til kvalitetsvurdering	Yderligere information	
Kvalitative studier / oversigtsartikler vedrørende kvalitative studier	CASP (Critical Appraisal Skills Programme) qualitative studies checklist eller GRADE-CERqual (Confidence in the Evidence from Reviews of qualitative research)	CASP: Link til værktøj GRADE-CERqual: Link til artikler	
Sundhedsøkonomiske studier	CHEC (Consensus on Health Economic Criteria)	Link til værktøj Link til artikel	

Tabel 3. Værktøjer til kvalitetsvurdering af evidens. GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

6.6.2. Opsummering af fund inden for de fire perspektiver

I dette afsnit opsummerer fagudvalget de væsentligste fund vedrørende klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektivet, organisatoriske implikationer og den sundhedsøkonomiske analyse i relation til de undersøgelsesspørgsmål, der blev opstillet i analysedesignet. Opsummeringen forventes at inddrage vurderingen af evidenskvaliteten af datamaterialet, der ligger til grund for afdækningen af perspektivet, da dette er betydende for validiteten af fundene. Fagudvalget kan vælge at supplere datamaterialet med afsæt i erfaring med og viden om alternativerne.

Med udgangspunkt i undersøgelsesspørgsmålene, vurdering af evidenskvaliteten og fundene i relation til disse, udarbejder fagudvalget en delvurdering for hvert af de inkluderede perspektiver.

Klinisk effekt og sikkerhed: Opsummeringen af alternativernes kliniske effekt og sikkerhed skal tage udgangspunkt i afdækningen af fagudvalgets undersøgelsesspørgsmål, jf. analysedesignet. Alle undersøgelsesspørgsmålene forventes at indgå i opsummeringen, hvor det er muligt.

I gennemgangen af fundene vedrørende den kliniske effekt og sikkerhed skal fagudvalget eksplicit forholde sig til, om observerede effektforskelle er at betragte som værende klinisk

relevante jf. afsnit 5.2.3. Hvis fagudvalget dog på forhånd, dvs. i analysedesignet, har vurderet, at de mindste klinisk relevante forskelle er indbyrdes afhængige, fastsættes disse først som en del af fagudvalgets endelige vurdering af analysen af klinisk effekt og sikkerhed. De anvendte mindste klinisk relevante forskelle benyttes i fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet (jf. [GRADE](#); se [Tabel 3](#)).

Fundene vedrørende undersøgelsesspørgsmålene om den kliniske effekt og sikkerhed af alternativerne sammenholdes op mod kvaliteten af den evidens, der ligger til grund for disse, hvorefter en overordnet delvurdering af alternativernes kliniske effekt og sikkerhed afsluttende præsenteres.

Patientperspektivet: Opsummeringen af patientperspektivet i relation til de inkluderede alternativer skal tage udgangspunkt i afdækningen af fagudvalgets undersøgelsesspørgsmål, jf. analysedesignet. Alle undersøgelsesspørgsmålene forventes at indgå i opsummeringen, hvor det er muligt.

Opsummeringen skal inkludere fund for patienterne på mikroniveau og for patientgruppen på makroniveau hvor dette er relevant i den konkrete større analyse. I vurderingen af kvaliteten af evidensen vedrørende patientperspektivet tages der udgangspunkt i relevante værktøjer i forhold til typen af evidens, som fundene stammer fra, jf. [Tabel 3](#). I gennemgangen af evidensen vedrørende patientperspektivet skal fagudvalget i tillæg forholde sig til evidensens oprindelse, som fundene beror på, og hvorvidt de vurderes at være repræsentative for den danske patientpopulation.

Fundene vedrørende undersøgelsesspørgsmålene i relation til de forskellige alternativets betydning for patientperspektivet sammenholdes op mod kvaliteten af den evidens der ligger til grund for disse, hvorefter en overordnet delvurdering af alternativernes betydning for patientperspektivet afsluttende præsenteres.

Organisatoriske implikationer: Opsummeringen af de organisatoriske implikationer i relation til de inkluderede alternativer skal tage udgangspunkt i afdækningen af fagudvalgets undersøgelsesspørgsmål, jf. analysedesignet. Alle undersøgelsesspørgsmålene forventes at indgå i opsummeringen, hvor det er muligt.

Opsummeringen skal inkludere fund vedrørende organisatoriske implikationer på mikro- og makroniveauet, hvor dette er relevant i den konkrete større analyse; hvad end de skyldes implementering eller udfasning af alternativer. I vurderingen af kvaliteten af evidensen vedrørende de organisatoriske implikationer tages der udgangspunkt i relevante værktøjer i forhold til typen af evidens, som fundene stammer fra, jf. [Tabel 3](#). For de organisatoriske implikationer kan det være relevant for fagudvalget at supplere fundene med egne erfaringer.

Fundene vedrørende undersøgelsesspørgsmålene i relation til de forskellige alternativets organisatoriske implikationer sammenholdes og holdes op mod kvaliteten af den evidens der ligger til grund for fundene, hvorefter en overordnet delvurdering af alternativernes potentielle organisatoriske implikationer afsluttende præsenteres.

Sundhedsøkonomi: Opsummeringen af den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalyse skal tage udgangspunkt i afdækningen af fagudvalgets undersøgelsesspørgsmål, jf. analysedesignet. Alle undersøgelsesspørgsmålene forventes at indgå i opsummeringen, hvor det er muligt.

Det sundhedsøkonomiske perspektiv opsummeres og vurderes på baggrund af resultaterne fra de(n) sundhedsøkonomiske analyse(r). Sikkerheden i resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse belyses af følsomhedsanalyser, der er med til at kvalificere resultatet heraf. I gennemgangen af kvaliteten af den sundhedsøkonomiske analyse tages der udgangspunkt i *Consensus on Health Economic Criteria* (CHEC) tjeklisten ([Tabel 3](#)). Budgetkonsekvensanalysen udgør et tillæg til den sundhedsøkonomiske analyse.

Fundene vedrørende undersøgelsesspørgsmålene i relation til det sundhedsøkonomiske perspektiv sammenholdes op mod den tiltro, der haves til fundene, hvorefter en overordnet delvurdering af alternativernes omkostningseffektivitet afsluttende præsenteres.

7 Versionslog

Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.1	31-01-2023	Tilpasning af flow for større analyser Præcisering ift. kerneeffekt
1.0	17-12-2021	Godkendt af Behandlingsrådet

© Behandlingsrådet, 2023.

Udgivelsen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

www.behandlingsraadet.dk

Niels Jernes Vej 6a, 9220 Aalborg Ø

Versionsnummer: 1.1

Sprog: Dansk

Udgivet af Behandlingsrådet, d. 31. januar 2023

Behandlings
rådet