

Rapport vedrørende

Arthrosamid til behandling af patienter med moderat primær knæartrose



Sundhedsvæsenets
Kvalitetsinstitut

Behandlingsrådet fusionerede pr. 1. januar 2025 med Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP) og blev herved til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Nærværende evalueringsrapport er igangsat i 2024 i regi af Behandlingsrådet, og derfor fremgår navnet Behandlingsrådet i rapporten. anbefalinger vedr. evalueringsrapporten udarbejdes af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut primo 2025.

Om evalueringsdesignet

Formål

Evalueringsdesignet har til formål at fastlægge rammerne for indeværende evaluering, med henblik på at Rådet kan træffe en beslutning om en anbefaling vedr. Arthrosamid til behandling af mild til moderat knæartrose hos voksne patienter.

Dette evalueringsdesign er udarbejdet med udgangspunkt i, at Behandlingsrådet d. 26.9.2024 besluttede at igangsætte en evaluering af Arthrosamid. Evalueringen er igangsat på baggrund af et evalueringsforslag, som blev indsendt af Contura International A/S den 6.7.2024.

Evalueringsdesignet er udarbejdet med udgangspunkt i evalueringsforslaget, Behandlingsrådets Proceshåndbog og Metodevejledning for evalueringer. Evalueringsdesignet er udarbejdet i et samarbejde mellem fagudvalget vedrørende evaluering af Arthrosamid og Behandlingsrådets sekretariat. Fagudvalget består af speciallæger, en fysioterapeut og en indkøbsrepræsentant og andre, som har bidraget med afgørende viden som sygdom og behandling indenfor området. Sekretariatet har understøttet fagudvalget som proces- og metodeansvarlig og har herudover bidraget med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer. Se fagudvalgets sammensætning på side 29. Kommissoriet for fagudvalget kan sammen med de øvrige dokumenter ligeledes findes på Behandlingsrådets hjemmeside.

Vejledning

Evalueringsdesignet er rammesættende for, hvordan Behandlingsrådet vil evaluere den enkelte sundhedsteknologi. Evalueringsdesignet fungerer derfor som en protokol der foreskriver, hvordan ansøger skal tilgå deres ansøgning. Såfremt ansøger ikke kan imødekomme designet, skal ansøger argumentere herfor.

Ansøger skal udarbejde sin ansøgning med afsæt i informationerne fra:

- Evalueringsdesignet, der sætter rammerne for og anviser specifikationer vedrørende evalueringen i relation til den konkrete sundhedsteknologi.
- Ansøgningsskabelonen, der indeholder praktisk hjælp til strukturering af ansøgningen og afrapportering af informationerne efterspurgt i evalueringsdesignet.
- Metodevejledning og tekniske bilag, der beskriver og uddyber de metodiske rammer og teknikker, som kan anvendes i forbindelse med udarbejdelsen af ansøgningen.

Ansøger ansøgning består af flere bestanddele. Ansøger skal ved indsendelse af ansøgningen derfor fremsende følgende:

- Ansøgningsskabelon ved brug af Behandlingsrådets skabelon, herunder;
- En sundhedsøkonomisk analyse
- En budgetkonsekvens analyse

De to analyser kan indsendes som en eller to filer i Microsoft Excel- eller TreeAge-format efter ansøgers ønske.

Fortrolighed

Eventuelle fortrolige oplysninger, der eventuelt gives af ansøger eller andre relevante parter, vil i evalueringsrapporten blive behandlet som fortrolige oplysninger af væsentlig betydning jf. Behandlingsrådets fortrolighedspolitik. Disse oplysninger, vil blive overstreget i den offentlige version af i den offentlige version af den afsluttende evalueringsrapport.

Oplysninger om dokumentet

Godkendelsesdato:	Dokumentnummer:	Versionsnummer:
25.02.2025	[Versionsnummer fra ESDH]	1.0
Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.0	26.02.2025	Godkendt af Behandlingsrådet

Sagsbehandling

Igangsættelse af evaluering	26.9.2024
Ansøger	Contura International A/S
Fagudvalg	Fagudvalget vedr. evaluering af Arthrosamid

Indhold

Formål.....	2
Vejledning	2
Fortrolighed	3
Oplysninger om dokumentet.....	3
1 Begreber og forkortelser	5
2 Baggrund.....	6
2.1 Knæartrose.....	6
2.2 Arthrosamid som tillæg til standardbehandling af knæartrose	8
3 Rammer for evaluering	9
3.1 Evalueringsspørgsmål og PICO.....	9
4 Klinisk effekt og sikkerhed	12
4.1 Gennemgang af de klinisk effekt- og sikkerhedsmål	12
5 Patientperspektivet.....	14
6 Organisatoriske implikationer	15
7 Sundhedsøkonomi	17
7.1 Valg af sundhedsøkonomisk analyse	17
7.2 Sundhedsøkonomiske rammer	17
8 Øvrige overvejelser.....	22
8.1 Øvrige overvejelser vedrørende Arthrosamid	22
9 Søgestrategi	23
9.1 Søgning efter HTA-rapporter	23
9.2 Systematisk søgning efter reviews og primærstudier	25
9.3 Evidensens kvalitet.....	25
10 Referencer.....	26
11 Fagudvalgets sammensætning.....	29
12 Bilag.....	30
12.1 Søgestrengene for HTA og guidelines.....	30
12.2 Søgeresultater	31

1 Begreber og forkortelser

Tabel 1 – Forkortelser

ACR	The American College of Rheumatology
BIA	Budget Impact Analysis
CCA	Cost Consequence Analysis
CUA	Cost Utility Analysis
EQ-5D	EuroQuol-5 Dimensions
HTA	Health Technology Assessment
iPAAG	Ikke-bionedbrydelig polyacrylamidhydrogel
KL	Kellgren-Lawrence
KOOS	Knee injury and osteoarthritis outcome score
MKRF	Mindste Klinisk Relevant Forskel
NBV	National Behandlingsvejledning
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NKR	National Klinisk Retningslinje
PGA	Patient Global Assessment
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome
QALY	Quality Adjusted Life Years (kvalitetsjusterede leveår)
TKA	Total knæalloplastik
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
ACR	The American College of Rheumatology
CAG-ROAD	Research in OsteoArthritis Denmark
NICE	The National Institute for Clinical Excellence

2

Baggrund

I det følgende introduceres til det sygdom- eller anvendelsesområde, som den evaluerede teknologi anvendes i, ligesom teknologien beskrives.

2.1 Knæartrose

Artrose er en udbredt kronisk muskelskelet sygdom, som ca. 400.000 danskere lider af. Prævalensen for knæartrose er heraf ca. 270.000 [1]. Ifølge landspatientregisteret var incidensraten i 2023 19.574 patienter med enkeltsidig knæartrose (DM171) og 8.501 med dobbeltsidig knæartrose (DM170) [2]. Artrose påvirker derfor dagligt mange mennesker.

Knæartrose er en degenerativ ledsygdom, hvor ledbrusken i knæet over tid er blevet beskadiget [3,4]. Knæet består af lårbenet (femur), underbenet (tibia), skinnebenet (fibula) samt knæskallens ledflader. Knæskallens ledflader er beklædt med brusk. Til at beskytte brusken har knæleddet to bruskskiver (meniskerne) [5]. Ledbrusken beskytter knogleenderne og gør, at knogleenderne kan glide mod hinanden uden modstand. Artrose udvikler sig over tid og er aldersbetinget, hvor der opstår knogleforandringer, meniskskade samt øvrige forandringer i knæleddets strukturer. Traume på knæet eller overbelastning af knæet samt genetiskeksponering kan fremme udviklingen [4,5]. Derudover er BMI over 24 kg/m², genetik og sociodemografiske faktorer risikofaktorer for udviklingen af artrose [6,7]. Knæartrose opdeles i primær, sekundær og posttraumatisk. Primær artrose er relateret til den naturlige aldersforandring samt belastning, hvorimod sekundær og posttraumatisk artrose er betinget til skader, anden ledsygdom eller metabolisk sygdom. Fælles for de tre former for artrose er, at der kan opstå perioder med inflammation resulterende i ledhævelser, som forværrer tilstanden.[8] Desuden kan sværhedsgraden af knæartrose gradueres både klinisk og radiologisk igennem en række scoresystemer [9]. Indenfor klinisk graduering anvendes der hyppigst scoresystemer relateret til både smerte, stivhed og funktion [10,11]. Indenfor radiologisk graduering benyttes oftest scoresystemet Kellgren-Lawrence (KL), som er relateret til andelen af knogleudvækster (osteofytter), som resultat af knogledegeneration, samt tab af ledbrusk (ledspalteforsnævring). KL er et 5-score system, hvor en score på 0 betegner en normal tilstand, 1 er tvivlsom artrose med minimale osteofytter af tvivlsom betydning, 2 og 3 betegner henholdsvis minimal/moderat artrose med betydelige osteofytter og ingen/moderat ledspalteforsnævring og en score på 4 indikerer svær artrose med svær ledspalteforsnævring samt hærdning af knoglen (subkondral sklerosering). Typisk vil en patient blive tilbudt operation, hvis der måles en KL på 3-4 samt at patienten oplever gener såsom smerte og funktionsbegrænsninger. Ved artropisk graduering undersøges knæet ved en kikkertundersøgelse og gradueres ud fra sværhedsgraden af brusklæsioner [12].

2.1.1 Symptomer

Patienter med knæartrose beskriver oftest smerter, som det primære symptom, herunder en karakteristisk smertetriade, som anvendes i den objektive undersøgelse ifm. den diagnostiske proces. Smertetriade beskrives ved, at patienterne oplever smerter ved start af aktivitet, men at smerterne herefter lindres under aktivitet og forværres ved for meget aktivitet. I den indledende fase af sygdommen er smerter oftest moderate i perioder og forekommer oftest ved belastning af det pågældende knæ. Ved udtalt knæartrose begynder smerterne at debutere i hvile og kan derfor være generende for patienterne, særligt om natten, hvor smerterne kan have betydning for patienternes nattesøvn. Smerterne kommer fra

hele leddet samt de omkringliggende strukturer, og kan samtidig resultere i smerter i hofte og ryg. Patienter med knæartrose oplever ofte også ledstivhed, dette især efter hvile [5,13].

2.1.2 Diagnostisering

Diagnostisering af knæartrose sker på baggrund af den samlede anamnese i forhold til symptomer, risikofaktorer samt den praktiserende læges objektive fund [5,13]. Faktorer som hævelse, stivhed og bevægeindskrænkning, patientens beskrivelse af smerter og evt. fejlstilling af knæet er en del af den objektive undersøgelse og kan give den praktiserende læge mistanke om knæartrose. Diagnostisering kan ligeledes ske i kombination med biokemiske eller radiologiske parametre. Dog indikerer The American College of Rheumatology (ACR) klassifikations kriterier, at der er en lige så høj sensitivitet ved objektive kliniske fund, som ved kombinationen med biokemiske eller radiologiske parameter [11,14]. Dette stemmer overens med Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje (NKR) fra 2012¹, anbefalinger for behandling af knæartrose fra Research in OsteoArthritis Denmark (CAG-ROAD) samt den Nationale Behandlingsvejledning for artrose, der anbefaler, at diagnosen stilles på baggrund af anamnesen samt den objektive undersøgelse. Billeddiagnostik anbefales kun ved overvejelser om differentialdiagnoser samt inden invasive behandlinger, eksempelvis total knæalloplastik (TKA) som er en operation, hvor der indsættes en protese i knæleddet. Pga. de mange smertekilder korrelerer graden af smerte kun i lidt grad med den histopatologiske sværhedsgrad. Derudover er der begrænset overensstemmelse mellem de radiologiske forandringer, subjektive gener og objektive fund. [8,9,12]

2.1.3 Behandlingsforløb

Det overordnede formål med behandling af knæartrose er at lindre symptomerne og hindre forværring af artrosen. Behandlingen afhænger af sværhedsgraden af artrosen, samt patientens alder og situation. Standardbehandlingen består af non-farmakologisk og farmakologisk initiativer. Non-farmakologisk behandling omfatter patientuddannelse, træning samt vægttab ved overvægt. Hvis der opnås en utilstrækkelig effekt kan der forsøges med farmakologisk behandling, der har til formål at lindre smerte og reducere betændelse. Som et led af den farmakologiske behandling forsøges der først med lokalbehandling af NSAID, derefter kan der forsøges med tablet form af NSAID eller paracetamol, og til sidst kan der forsøges med binyrebarkblokada injektioner. [8,9] Binyrebarkblokader kan anvendes i kortere perioder mhp. at give patienten en lindring af deres symptomer mhp. at muliggør træning eller andre fysiske aktiviteter. [5,13]

Andre injektionsbehandlinger findes, herunder hyaluronsyre som har til hensigt at "smøre" leddet [13]. Hyaluronsyre anvendes ikke i det offentlige sundhedsvæsen til behandling af patienter med knæartrose. Det fremgår i øvrigt af den nationale Behandlingsvejledning for artrose i knæ, at injektion med hyaluronsyre i knæleddet har sammenlignelig effekt som saltvandsindsprøjtninger.

Hvis der endnu ikke er opnået en tilstrækkelig effekt kan en kirurgisk vurdering være nødvendig. Patienter med svær knæartrose henvises til ortopædkirurgisk afdeling med henblik på evt. operation, såfremt forudgående røntgenundersøgelse påviser artrose. Kirurgisk behandling kan besluttes under fælles beslutningstagning, hvor fordele og ulemper ved operation afvejes og typen af operation bestemmes. Ved meget svær artrose kan en kirurgisk intervention være total knæalloplastik (TKA) [5,13].

¹ Sekretariatet gør opmærksom på, at Sundhedsstyrelsens NKR ikke længere er gældende.

I Danmark blev der i perioden 1. april 2023 til 31. marts 2024 udført 14.878 primære knæalloplastikker, hvoraf 64,5% var TKA. I samme periode blev der udført 1.342 revisioner, hvoraf 23,1% skyldtes infektion [15].

Typisk foregår operation af knæartrose i et fast-track forløb, hvor patienten enten ikke indlægges, eller hvor indlæggelsen er meget kortvarig. Efter et operativt forløb bliver patienten udskrevet til smertebehandling og genoptræning efter udarbejdet genoptræningsplan. Ved behov henvises patienten til kommunal fysioterapi.

2.2 Arthrosamid som tillæg til standardbehandling af knæartrose

Arthrosamid er et CE-mærket klasse IIB medicinsk udstyr, der er designet til behandling af symptomatisk knæartrose. Arthrosamid er et injicerbart biokompatibel ikke-bionedbrydeligt polyacrylamidhydrogel (iPAAG), og består af 2,5% krydsbundet polyakrylamid og 97,5% pyrogenfrit vand. Injektion med Arthrosamid udføres under lokalbedøvelse. Anbefalet dosering er 6 ml Arthrosamid, der injiceres som intraartikulær injektion i ledhulen, oftest ved hjælp af ultralyd, med en steril 50 mm x 0,8 mm nål. Arthrosamid integrerer med synovialvævet i den indre ledkapsel og danner en pudelignende membran, der mindsker smerter og ledstivhed. Den intenderede kliniske effekt af Arthrosamid er smertelindring, reduktion af stivhed i knæleddet og forbedring af knæets funktionsniveau. Ved anvendelsen af Arthrosamid kan der forekomme milde til moderate smerter og hævelse i de første uger til måneder efter injektionen. Af mere sjældne bivirkninger kan der opstå infektion. Derfor anbefales det, at der gives profylaktisk antibiotika inden injektion med Arthrosamid [16]. Formålet med at anvende Arthrosamid til patientgruppen er, ifølge virksomheden, at tilbyde en mindre invasiv og samtidig en langsigtet behandling for patientgruppen, som endnu ikke har opnået tilstrækkelig effekt af standardbehandling og som ønsker at udskyde eller undgå mere invasive behandlinger, såsom kirurgi.

Anvendelsen af Arthrosamid i Danmark er udelukkende på forsøgsbasis på et enkelt sygehus i Danmark. Afprøvning af Arthrosamid er i denne sammenhæng udført på patienter med let til moderat symptomatisk knæartrose og effekten heraf er undersøgt op imod hyaluronsyre-indsprøjtninger. Arthrosamid er dermed ikke en behandling, som er nævnt i danske vejledninger eller retningslinjer og heller ikke anvendt i det offentlige sundhedsvæsen. The National Institute for Clinical Excellence (NICE) har i 2023 afvist at evaluere Arthrosamid mhp. implementering i NHS på grund af utilstrækkeligt evidensgrundlag [17].

Formålet med evalueringen er at undersøge, hvorvidt Arthrosamid kan anvendes som tillæg til standardbehandling i dansk klinisk praksis, såfremt standardbehandling alene ikke har givet den ønskede effekt ved patienten.

Evalueringen tager udgangspunkt i, at Arthrosamid sammenlignes med det nuværende bedst, bredest implementerede alternativ i dansk klinisk praksis, hvilket betegnes 'standardbehandling'. I Danmark er standardbehandling en kombination af farmakologiske tiltag i form af bl.a. smertestillende medicin og non-farmakologiske tiltag i form af superviseret fysioterapeutisk træning og livsstilsændringer.

3

Rammer for evaluering

Rammerne for evalueringen har til formål at afgrænse evalueringen vedrørende Arthrosamid til behandling af let til moderat symptomatisk knæartrose og er udarbejdet på baggrund af det godkendte evalueringforslag indsendt af ansøger. I nedenstående afsnit fremgår evalueringsspørgsmålet og den tilhørende PICO samt en uddybning af de til- og fravalg, der er taget i forbindelse med afgrænsningen af evalueringen.

3.1 Evalueringsspørgsmål og PICO

For at fokusere evalueringen vedrørende Arthrosamid til behandling af let til moderat symptomatisk knæartrose, har fagudvalget opstillet nedenstående evalueringsspørgsmål, som Rådet skal træffe en anbefaling på baggrund af.

Evalueringsspørgsmål

Bør Arthrosamid anvendes som tillæg til standardbehandling af moderat primær knæartrose?

Med evalueringsspørgsmålet vurderer fagudvalget, at evalueringen vedrørende Arthrosamid bedst understøttes af den PICO, der er angivet i Tabel 2. PICO indeholder en beskrivelse af population, intervention, komparator, klinisk effekt- og sikkerhedsmål, som analysespørgsmålet skal besvares i henhold til. For hvert klinisk effekt- og sikkerhedsmål har fagudvalget rangeret vigtigheden, angivet den ønskede måleenhed og fastsat den mindste klinisk relevant forskel (MKRF), som er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, som fagudvalget vurderer, har betydning for patientgruppen, og som i klinisk praksis er afgørende for, om Arthrosamid bør anbefales. I afsnit 4 argumenterer fagudvalget for valgene heraf.

Tabel 2 - Specifikationer for PICO

PICO	Specifikation
Population:	Patienter med moderat primær knæartrose (Kellgren-Lawrence (KL) score på 2-3), som ikke oplever tilstrækkelig effekt af standardbehandling alene. Subgrupper inddelt efter KL score: - KL 2 - KL 3 Fagudvalget vurderer, at evalueringen bør udføres på den overordnede population, men med en subgruppeanalyse af hhv. KL score på 2 og 3. Dette ud fra en antagelse om, at den kliniske effekt og sikkerhed af Arthrosamid kan være betinget af graden af KL. Opdelingen i relation til graden af KL er kun relevant, hvor der er data til at understøtte dette i forhold til de konkrete undersøgelsesspørgsmål.
Intervention:	Injicerbar Arthrosamid (polyacrylamid hydrogel iPAAG) 6 ml (2,5% krydsbundet polyakrylamid og 97,5% pyrogenfrit vand)

Komparator:	Standardbehandling herunder non-farmakologisk og farmakologisk behandling [8,9] Fagudvalget vurderer, at evalueringen bør sammenligne interventionen med komparator i form af standardbehandling. Såfremt der ikke eksisterer evidens for komparator i form af standardbehandling kan ansøger inkludere anden komparator i form af sham injektion.	
Effektmål (vigtighed)	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Helbredsrelateret livskvalitet (Kritisk)	Forskel i indeksscore målt med <i>EuroQol-5Dimensions 5Level</i> (EQ-5D-5L)	Ændring i indeksscore på 0,07 [18] ved hhv. ≤ 6 samt > 6 måneder
Smerte (Kritisk)	Forskel i indeksscore målt med <i>Western Ontario and McMaster Universities</i> (WOMAC pain) score (0-100)	Ændring i indeksscore på 12 [19] ved hhv. ≤ 6 samt > 6 måneder
Funktionsniveau (Kritisk)	Forskel i indeksscore målt med WOMAC-function score (0-100)	Ændring i indeksscore på 12 ved 3 ved hhv. ≤ 6 samt > 6 måneder
Uønskede hændelser (Kritisk)	Alvorlige uønskede hændelser: Andel patienter, der oplever én eller flere alvorlige uønskede hændelser	Enhver statistisk signifikant forskel ved længst mulig opfølgningstid samt en narrativ beskrivelse af efektmålet
Ikke-alvorlige uønskede hændelser (Vigtig)	Ikke-alvorlige uønskede hændelser: Andel patienter, der oplever én eller flere ikke-alvorlige hændelser	Enhver statistisk signifikant forskel ved længst mulig opfølgningstid samt en narrativ beskrivelse af efektmålet
Reduktion af stivhed i led (Vigtig)	Forskel i indeksscore målt med WOMAC stiffness score (0-100)	Ændring i indeksscore på 20,2 [20] ved hhv. ≤ 6 samt > 6 måneder

3.1.1 Særlige afgrænsninger

For evaluering af Arthrosamid som tillæg til standardbehandling til patienter med let til moderat symptomatisk knæartrose, er der af fagudvalget foretaget følgende afgrænsninger i forhold til komparator.

3.1.1.1 Komparator

Fagudvalget har valgt at komparator i denne evaluering er standardbehandling, dette med udgangspunkt i *Behandlingsrådets metodevejledning til evaluering af sundhedsteknologi*, der beskriver komparator som den bedste, implementerede alternativ i dansk klinisk praksis.

Fagudvalget definerer komparator ud fra *National Behandlingsvejledning (NBV)*, *Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer og faglige visitationsretningslinjer omhandlende standardbehandling af artrose i knæene*. Her defineres standardbehandling af artrose i knæ, som en kombination af non-farmakologiske tiltag der består af patientuddannelse, vægtreduktion og træning samt farmakologiske tiltag bestående af paracetamol, NSAID samt inj. Kortikosteorid [8,9].

Ud fra overstående vurderer fagudvalget at evalueringen bør sammenligne Arthrosamid som tillæg til standardbehandling overfor standardbehandling alene.

Fagudvalget bemærker, at de ikke har kendskab til kliniske studier, der sammenligner effekten af de udvalgte effektmål mellem Arthrosamid og standardbehandling. Derfor har fagudvalget valgt, at såfremt

der ikke eksistere evidens for sammenligningen mellem Arthrosamid og standardbehandling kan ansøger inkludere sham injektion som komparator. Derudover har fagudvalget også valgt, at ansøger kan inddrage en fælles komparator til at foretage en indirekte sammenligning.

4

Klinisk effekt og sikkerhed

Ansøger skal belyse Klinisk effekt og sikkerhed ud fra effektmålene angivet i Tabel 2. Ansøger skal basere analysen af klinisk effekt og sikkerhed på litteratur fra den systematiske søgning, som er beskrevet i afsnit 9. Effektmålene for indeværende evaluering er nærmere beskrevet i nedenstående afsnit.

4.1 Gennemgang af de klinisk effekt- og sikkerhedsmål

Fagudvalget har udvalgt de effektmål, de vurderer, er relevante for populationen. Derudover har Fagudvalget fastlagt den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) for effektmålene (se Tabel 2), hvilket er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, som vurderes at have klinisk betydning for populationen, og som i klinisk praksis er afgørende for, om ét alternativ vil være at fortrække frem for et andet. I tillæg til den absolutte forskel i effekt, bør ansøger angive estimater for effektforskellen mellem intervention og komparator som en relativ forskel, når relevant.

4.1.1 Helbredsrelateret livskvalitet (kritisk)

Fagudvalget vurderer i overensstemmelse med *Behandlingsrådets metodevejledning til evaluering af sundhedsteknologi*, at helbredsrelateret livskvalitet anses som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer at formålet med indsatser rettet mod knæartrose har til hensigt at forbedre patienternes fysiske og psykiske helbredsrelateret livskvalitet.

Fagudvalget vurderer, at helbredsrelateret livskvalitet bør opgøres ud fra det generiske spørgeskema *5-level EQ-5D* (EQ-5D-5L). EQ-5D-5L består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression) [21,22]. Fagudvalget vurderer, at EQ-5D-5L bør opgøres ved hhv. ≤ 6 samt > 6 måneder. I litteraturen er der identificeret en MKRF for populationen med degenerative forandringer i knæet på 0,07 for ikke kirurgiske patienter [18]. Fagudvalget har vurderet at denne MKRF anses at være klinisk relevant.

4.1.2 Smerte (Kritisk)

Smerter er en kompleks subjektiv oplevelse [23]. Smerter er et af de hyppigste symptomer ved knæartrose og opleves ofte ved aktivitet samt ved belastning af knæet. Ved udtalt artrose kan smerterne forekomme i hvile og dermed påvirke patienternes søvnkvalitet [13]. Behandlingen med Arthrosamid har til hensigt at lindre smerte i knæet i forbindelse med artrose [16]. Fagudvalget vurderer på baggrund heraf, at smerter er et kritisk effektmål og skal opgøres med *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC Pain). WOMAC består af 3 subskalaer (smerte, fysisk funktion og stivhed) med i alt 24 spørgsmål, hvoraf WOMAC-pain består af 5 spørgsmål [24]. I litteraturen er der identificeret en MKRF for populationen på 8,7-12,5 [19,20,25]. Fagudvalget vurderer på den baggrund en MKRF på 12, til at være klinisk relevant.

4.1.3 Funktionsniveau (Kritisk)

Patienter med knæartrose vil over tid opleve nedsat funktionsniveau [13]. Behandlingen med Arthrosamid har til hensigt at styrke funktionen af det påvirkede knæ [16]. Fagudvalget vurderer derfor, at funktionsniveau anses som et kritisk/vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at funktionsniveau kan opgøres med subskalaen WOMAC-function. WOMAC-function består af 17 spørgsmål der spørger ind til

sværhedsgraden af 17 aktiviteter [24]. Fagudvalget vurderer at såfremt der ikke er data på WOMAC-function kan funktionsniveauet opgøres på *Oxford Knee Score* [26] eller *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* [27]. I litteraturen er der identificeret MKRF for populationen på 7,2-14,7 [19,20,25,28]. Fagudvalget vurderer på den baggrund en MKRF på 12 til at være klinisk relevant.

4.1.4 Uønskede hændelser (Kritisk)

Fagudvalget vurderer, at behandling med Arthrosamid er en invasiv intervention og der dermed kan være alvorlige uønskede hændelser i forbindelse med behandlingen. *The OMERACT-OARSI Core Domain Set* anser ligeledes uønsket hændelser som et obligatorisk effektmål [29]. Alvorlige uønskede hændelser omhandler hændelser der resulterer i: død, er livstruende, kræver hospitalisering, forlænger hospitalsophold, invaliditet eller fødselsdefekter [27,28]. Fagudvalget vurderer derfor, at alvorlige uønskede hændelser bør anses som et kritisk effektmål.

Fagudvalget ønsker både uønskede hændelser opgjort som forskel i andel patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser samt en narrativ gennemgang af effektmålet. Fagudvalget vurderer, at enhver statistik signifikant forskel vil være klinisk relevant.

4.1.5 Ikke-alvorlige uønskede hændelser (Vigtig)

Fagudvalget vurderer ligeledes, at det er vigtigt af afdække ikke-alvorlige uønskede hændelser. Ikke-alvorlige uønskede hændelser anses som enhver uønskede hændelse, uanset om der har en kausal relation til behandlingen [30,31]. Fagudvalget vurderer derfor, at alvorlige uønskede hændelser bør anses som et vigtigt effektmål.

Fagudvalget ønsker ikke-alvorlige uønskede hændelser opgjort som forskel i andel patienter, der oplever én eller flere ikke-alvorlige uønskede hændelser samt en narrativ gennemgang af effektmålet. Fagudvalget vurderer, at enhver statistik signifikant forskel vil være klinisk relevant.

4.1.6 Reduktion af stivhed i led (Vigtig)

Patienter med knæartrose oplever ofte led stivhed, særligt om morgenen [13]. Fagudvalget vurderer derfor at reduktion af stivhed i led er et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer at reduktion af stivhed i led skal opgøres med *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index* (WOMAC Stiffness). WOMAC-stiffness subskala består af 2 spørgsmål [24]. I litteraturen er der identificeret en MKRF på 20,2 (16,2-23,8) [20]. Fagudvalget vurderer på den baggrund en MKRF på 20,2, til at være klinisk relevant.

5

Patientperspektivet

Under Patientperspektivet ønsker fagudvalget, at ansøger belyser emnerne i Tabel 3. Ansøger bør, om muligt, belyse de angivne emner med afsæt i eventuel relevant evidens fundet gennem den systematiske litteratursøgning. Hvis der ikke eksisterer publicerede studier eller rapporter på emnerne, har ansøger mulighed for at belyse emnerne med udgangspunkt i anden information af kvalitativ karakter fra patienter, der har haft erfaring med Arthrosamid eller komparator. Det er dog ikke et krav at ansøger indsamler ny empiri til belysning af Patientperspektivet.

Ansøger skal i forbindelse med sin gennemgang af emnerne angive referencer for fundene. Såfremt Patientperspektivet belyses på baggrund af interviewdata, skal ansøger beskrive informantkarakteristika i form af køn, alder, alternativ osv., og evt. andre relevante karakteristika. Derudover bedes ansøger beskrive, hvilke formål der ligger til grund for eventuelle interviews, der er udført samt beskrive de anvendte metoder vedr. dataindsamling, -bearbejdning og -analyse af kvalitative data.

Hvis ansøger vurderer, at der er væsentlige overlap mellem fund for emnerne, er det ikke nødvendigt at belyse emnerne særskilt. Ansøger kan derfor, hvor det vurderes relevant, belyse emnerne i sammenhæng.

Tabel 3 – Emner, som ansøger forventes at belyse i forbindelse med Patientperspektivet.

Emne	Patientoplevelser
Patientpræferencer	Ansøger skal belyse patientrelaterede fordele og ulemper ved behandling med hhv. Arthrosamid og komparator samt patienternes oplevelser omkring eventuelle korte og langsigtede bivirkninger samt uønskede hændelser ifm. behandlingen. Derudover ønskes det belyst, hvordan patienterne oplever at leve med Arthrosamid og hvor lang tid patienterne oplever effekt af behandlingen. Samlet set bør emnet belyse, hvad der er udslagsgivende for patienternes præferencer ift. deres valg af hhv. Arthrosamid og komparator.
Tilgængelighed	Ansøger skal belyse, om Arthrosamid er tilgængelig for alle, eller om der er patientgrupper, der ikke vil kunne blive behandlet med Arthrosamid, eksempelvis grundet andre sygdomstilstande, komorbiditet, kontraindikationer mm.

6

Organisatoriske implikationer

Under Organisatoriske implikationer ønsker fagudvalget, at ansøger belyser emnerne, som er angivet i Tabel 4. Ansøger bør, om muligt, belyse de angivne emner med afsæt i eventuel relevant evidens fremfundet gennem den systematiske litteratursøgning. Såfremt der ikke eksisterer publicerede studier eller grå litteratur i form af evt. rapporter til belysning af emnerne i Tabel 4, kan ansøger belyse emnerne med udgangspunkt i anden information f.eks. af kvalitativ karakter fra interviews og/eller ekspertudtalelser af sundhedsprofessionelle, der har erfaring med Arthrosamid og komparator. Det er dog ikke et krav at ansøger indsamler ny empiri til belysning af perspektivet Organisatoriske implikationer.

Ansøger skal i forbindelse med sin gennemgang af emnerne, angive referencer for fundene (f.eks. med reference til interview med kliniker XX, d.d.). Såfremt emnerne belyses på baggrund af interviewdata, skal ansøger beskrive informantkarakteristika i form af bl.a. arbejdsfunktion, erfaring osv., og evt. andre relevante karakteristika. Derudover bedes ansøger beskrive, hvilke formål der ligger til grund for eventuelle interviews, der er udført samt beskrive de anvendte metoder vedr. dataindsamling, -bearbejdning og -analyse af kvalitative data.

Hvis ansøger vurderer, at der er væsentligt overlap mellem fund for emnerne, er det ikke nødvendigt at belyse emnerne særskilt. Ansøger kan derfor, hvor det vurderes relevant, belyse emnerne i sammenhæng.

Tabel 4 – Emner, som ansøger forventes at belyse i forbindelse med de forventede organisatoriske implikationer.

Emne	Beskrivelse
Behandlingsforløb	Ansøger skal beskrive forløb for patienter, som falder inden for populationen specificeret i PICO og som behandles med hhv. Arthrosamid og komparator. Forløbsbeskrivelserne bør inkludere en komparativ tilgang til, hvordan et behandlingsforløb med Arthrosamid adskiller sig fra et behandlingsforløb med komparator. Forløbsbeskrivelsen bør bl.a. indeholde, men er ikke begrænset til: - Visitations- og henvisningspraksis samt hvilken betydning dette har for det videre behandlingsforløb. - Involveret personale og deres ressourceforbrug samt tid for udførsel af behandling. - Involvering af andre sektorer i sundhedsvæsenet.
Oplæring og kompetencer	Ansøger skal beskrive, om anvendelse af Arthrosamid stiller særlige krav til oplæring, kvalifikation eller kompetencevedligeholdelse hos personale, der forventes at visitere patienter og varetage behandlingen, sammenlignet med komparator. I sammenhæng hermed skal ansøger forholde sig til, hvilke eventuelle kompetenceløft der forventes blandt behandlere, hvis anvendelsen af Arthrosamid udbredes.
Etablering og kapacitet	Ansøger skal forholde sig til, hvordan eventuel udbredelse af Arthrosamid forventeligt vil påvirke kapaciteten på de enkelte hospitaler, sammenlignet med den nuværende situation. Ansøger forventes herunder at forholde sig til eventuelle

kapacitetsmæssige forhold vedrørende personaleressourcer og -sammensætning, operationskapacitet, sengepladser, faciliteter mv.

7 Sundhedsøkonomi

Det nedenstående afsnit repræsenterer fagudvalgets overvejelser vedrørende valg og omfang af de sundhedsøkonomiske analyser, herunder specifikt hvilke rammer der afgrænser analysen samt de bemærkninger, fagudvalget har til disse. For øvrige metodiske elementer knyttet til sundhedsøkonomiske evalueringer og budgetkonsekvensanalyser henvises ansøger til Behandlingsrådets metodevejledning for evaluering af sundhedsteknologi, vejledning til omkostningsopgørelse og de øvrige tekniske bilag, som findes på Behandlingsrådets hjemmeside.

7.1 Valg af sundhedsøkonomisk analyse

Fagudvalget indstiller, at ansøger udarbejder følgende analyser til besvarelse af det sundhedsøkonomiske perspektiv:

- *Cost-utility* analyse (CUA) og supplerende omkostningseffektivitetsanalyse (CEA)
- Budgetkonsekvensanalyse (BIA)

Analyserne skal anvendes med hver deres formål, til belysning af de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved en national implementering af Arthrosamid til behandling af moderat primær knæartrose i dansk klinisk praksis. Sammenligningsgrundlaget er et behandlingsforløb med injektion af Arthrosamid som tillæg til standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene. De to sammenlignede behandlingsforløb har begge til hensigt at behandle patientgruppen og opnå patientrelevante effekter såsom reduktion i smerte og samlet set en bedre helbredsrelateret livskvalitet.

Fagudvalget indstiller, at den indbyrdes omkostningseffektivitet af Arthrosamid som tillæg til standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene undersøges bedst ved hjælp af en *cost-utility* analyse (CUA) med kvalitetsjusterede leveår (QALYs) som effektmål. CUA'en skal afrapporteres for den samlede patientpopulation og for hver af de to subgrupper. CUA'en suppleres af en omkostningseffektivitetsanalyse (CEA) for den samlede patientpopulation og for hver af de to subgrupper med effektmålet *smerte*, som fagudvalget har vurderet mest kritisk i forbindelse med fastsættelse af rammerne i Klinisk effekt og sikkerhed afsnit 4. Fagudvalget vurderer, at informationerne fra disse to analyser belyser den indbyrdes omkostningseffektivitet forskelligt og derfor supplerer hinanden.

7.2 Sundhedsøkonomiske rammer

I Tabel 5 er fagudvalgets rammer for den valgte sundhedsøkonomiske analyse og den tilhørende budgetkonsekvensanalyse præsenteret.

Tabel 5 - Rammerne for de sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalysen.

	Sundhedsøkonomisk analyse	Budgetkonsekvens analyse
Patientpopulation	Patienter med moderat primær knæartrose (Kellgren-Lawrence (KL) score på 2-3), som ikke oplever tilstrækkelig effekt af standardbehandling alene. Subgrupper inddelt efter KL score: - KL 2 - KL 3 Fagudvalget vurderer, at evalueringen bør udføres på den overordnede population, men med en subgruppeanalyse af hhv. KL score på 2 og 3. Dette ud fra en antagelse om, at den kliniske effekt og sikkerhed af Arthrosamid kan være betinget af graden af KL. Opdelingen i relation til graden af KL er kun relevant, hvor der er data til at understøtte dette i forhold til de konkrete undersøgelsesspørgsmål.	For den samlede patientpopulation af patienter med moderat primær knæartrose (Kellgren-Lawrence (KL) score på 2-3), som ikke oplever tilstrækkelig effekt af standardbehandling alene.
Alternativ(er)	Intervention: Arthrosamid IPAAG 6 ml injicerbar gel til injektion i knæled som tillæg til standardbehandling Komparator: Standardbehandling (farmakologisk og non-farmakologisk behandlingsmuligheder)	
Analysemetode	Cost-utility analyse (CUA) Omkostningseffektivitetsanalyse (CEA)	Kasseøkonomisk analyse
Effektmål	CUA med effektmålet kvalitetsjusterede leveår (QALY) CEA med effektmålet reduktion i smerte	DKK
Tidshorisont	CUA: Livstid CEA: Længst mulig opfølgningstid i overensstemmelse med de kliniske studiers opfølgningstid	5 år
Analyseperspektiv	Begrænset samfundsperspektiv	Regionale sundhedsbudgetter beregnet samlet for de fem regioner
Metode til ekstrapolering hvis relevant	Ved ekstrapolering af kliniske data mv. forventes dette håndteret i henhold til Behandlingsrådets tekniske bilag vedr. sundhedsøkonomisk modellering samt Medicinrådets vejledning om anvendelse af forløbsdata i sundhedsøkonomiske analyser.	Ikke relevant
Omkostningskomponenter	Omkostninger bør inkludere, men er ikke begrænset til:	Udgifter bør inkludere, men er ikke begrænset til:

der som minimum skal estimeres

- Teknologiomkostninger (Arthrosamid, utensilier, ultralydsudstyr evt. andet udstyr) samt medicin anvendt ifm. proceduren, herunder antibiotika og lokalbedøvelse.
- Omkostninger forbundet med oplæring af sundhedspersonale ift. håndtering, opbevaring og behandling med Arthrosamid
- Omkostninger/personaleressourcer forbundet med anvendelse af behandlingsalternativerne, herunder indledende undersøgelser, behandling, opfølgning osv.
- Omkostninger forbundet med behandling af komplikationer ved behandlingsalternativerne
- Omkostninger forbundet med træning og evt. ændringer i medicinsk behandling, kirurgi mm.
- Patienttid og -transport i forbindelse med behandlingsalternativerne
- Udgifter til indkøb af Arthrosamid, utensilier, udstyr, medicin osv.
- Udgifter til oplæring ifm. anvendelse af Arthrosamid
- Regionalt afholdte udgifter forbundet med anvendelse af behandlingsalternativerne
- Regionalt afholdte udgifter til behandling af komplikationer ved behandlingsalternativerne
- Regionalt afholdte udgifter til træning, medicinsk behandling og kirurgi.

Følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyserne udføres udelukkende i relation til CUA'en. Følsomhedsanalyser bør udføres på, men er ikke begrænset til:

- Eksklusion af patienttid og -transport forbundet med behandlingsalternativerne
- Ændringer i omkostninger forbundet med behandlingsforløbene. Eksempelvis inkl. af scenarie med artrose i begge knæ.
- Ændringer i risiko for komplikationer efter behandling med alternativerne, sandsynlighed for infektion, kirurgi og evt. andre relevante inputparametre.
- Ændringer i utility-værdier mhp. at afspejle best/worst case scenarier for patienternes helbredsrelaterede livskvalitet
- Ændringer i tidshorisont for analysen mhp. at reducere usikkerhed ved evt. ekstrapolering af kliniske data

Sekretariatet foretager ved modtagelse af ansøgningen eventuelt enkelte følsomhedsanalyser på udvalgte parametre i budgetkonsekvensanalysen.

7.2.1 Opmærksomhedspunkter i analyserne

Ansøger skal i forbindelse med sin afrapportering af de sundhedsøkonomiske analyser angive referencer for væsentlige antagelser, der ligger til grund for analyserne. Ansøger skal basere de sundhedsøkonomiske analyser på litteratur fra den systematiske litteratursøgning, som er beskrevet i afsnit 9. Fagudvalget opfordrer ansøger til at basere sandsynligheder for events i modellen på kliniske data fra relevante studier, kliniske retningslinjer og/eller kliniske databaser og omkostningsestimater på ressourceforbrug, der skal valideres til at afspejle en dansk klinisk praksis, danske lønninger m.m. Hvis det er nødvendigt at basere antagelser på f.eks. ekspertudtalelser, skal ansøger argumentere for rimeligheden af antagelserne.

Fagudvalget gør ansøger opmærksom på, omkostningskomponenterne angivet i Tabel 5 inkluderer komponenter, der som minimum skal inkluderes i analyserne, dvs. at fagudvalget forventer, at ansøger inkluderer omkostninger, som ansøger vurderer relevante under henvisning til Behandlingsrådets metodevejledning til evaluering af sundhedsteknologi og Teknisk bilag vedr. omkostningsopgørelse.

Særlige opmærksomhedspunkter i forbindelse med de sundhedsøkonomiske analyser inkluderer:

For den sundhedsøkonomiske evaluering:

Patientpopulationens karakteristika i de sundhedsøkonomiske analyser forventes at reflektere de samme patientkarakteristika som indgår i de kliniske studier anvendt til belysning af Klinisk effekt og sikkerhed.

I CUA'en anvendes QALYs som effektmål. QALY er et indekssmål, der indfanger kvaliteten af det liv, der leves (gennem helbredsrelateret livskvalitet) og kvantiteten af det liv, der leves. Hvis der er forskelle mellem behandlingsalternativerne i patienternes oplevede helbredsrelaterede livskvalitet over tid (eller overlevelse), vil det blive indfanget som en forskel i det totale antal QALYs, der opnås ved anvendelsen af de sammenlignede behandlingsalternativer. CUA'en gennemføres desuagtet opnåelse af MKRF for effektmålet 'helbredsrelateret livskvalitet' ved de anvendte måletidspunkter (se afsnit 3.1 for MKRF). Følsomhedsanalyserne som fremgår af Tabel 5 - Rammerne for de sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalysen, bør udføres udelukkende i relation til CUA'en.

Den sundhedsøkonomiske model forventes at inkludere elementer, der påvirker patienternes helbredsrelaterede livskvalitet og omkostningsakkumulation, såsom – men ikke begrænset til – omkostninger til behandlingsalternativerne og evt. genoptræning mv. samt eventuelle komplikationer, der måtte opstå som følge af anvendelsen af disse behandlingsalternativer og behandling af disse komplikationer.

CEA'en afspejler omkostninger til og effekten af behandlingsalternativerne i relation til effektmålet *smerte*. CEA'en og CUA'en har til formål at supplere hinanden i beslutningsøjemed. Effektmålet *smerte* er kritisk for patienterne, da smerte er et af de hyppigste symptomer ved knæartrose og opleves typisk både ved aktivitet, belastning og ved hvile hvad angår udtalt artrose. Det primære formål med behandling er derfor at reducere smerterne. Resultatet bør afspejle hvad det koster at reducere smerte, akkumuleret over tid svarende til de kliniske studiers opfølgningstid. Såfremt det er muligt kan resultatet med fordel afspejle hvad det koster at reducere smerte med en ændring i indeksscore på 12 svarende til den fastsatte MKRF. Estimer for effektmålet findes i forbindelse med belysningen af Klinisk effekt og sikkerhed. Effektmålet afrapporteres i CEA'en desuagtet om MKRF opnås for dette ved de anvendte måletidspunkter (se afsnit 3.1 for MKRF).

For budgetkonsekvensanalysen:

BIA'en skal tage udgangspunkt i en estimeret patientpopulation som er kandidater til behandling med Arthrosamid. Estimering af patientpopulationen kan eksempelvis baseres på den danske prævalens og incidens af patienter med moderat primær knæartrose.

BIA'en skal anvendes til at estimere og opgøre de samlede regionale udgifter pr. år med antagelse om, at Arthrosamid bliver implementeret nationalt og anvendt som en del af behandlingsforløbet for patienter med moderat primær knæartrose. Anvendelse af Arthrosamid i behandlingsforløbet skal i budgetkonsekvensanalysen afspejle *det nye scenarie* i BIA'en.

I BIA'en skal der ligeledes estimeres og opgøres de samlede regionale udgifter for *det nuværende scenarie*, som afspejler de regionale udgifter, der på nuværende tidspunkt afholdes ifm. det behandlingsforløb, som følger de nuværende gældende kliniske retningslinjer for patienter med moderat primær knæartrose.

BIA'ens resultater skal reflektere den forskel i udgifter, der opgøres mellem *det nuværende scenarie* (standardbehandling) og *det nye scenarie* (implementering af Arthrosamid i behandlingsforløbet). Der skal som minimum inkluderes de udgifter, der er nævnt i Tabel 4.

8

Øvrige overvejelser

8.1 Øvrige overvejelser vedrørende Arthrosamid

Ansøger bedes redegøre for, hvad der sker med polyakrylamid i kroppen over en længere årrække, herunder om stoffet nedbrydes til mikroplast og dermed overføres via blodbanen til øvrige organer i kroppen, hvor det potentielt kan aflejres.

Ansøger bedes redegøre for, hvor mange gange den samme patient vil kunne modtage behandling med polyakrylamid i det samme knæ.

9

Søgestrategi

Som led i udarbejdelsen af evalueringsdesignet, foretager Behandlingsrådets søgespecialist en systematisk litteratursøgning i samarbejde med fagudvalget og sekretariatet, der har til formål at identificere eksisterende publiceret litteratur, der belyser den undersøgte sundhedsteknologi inden for de fire perspektiver, herunder klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektivet, organisatoriske implikationer og sundhedsøkonomi.

Identifikationen af eksisterende videnskabelig litteratur foretages i tre trin alt efter behov. Det første trin har til formål at identificere eksisterende *health technology assessments* (HTA-rapporter), som analysen af den undersøgte sundhedsteknologi helt eller delvist kan basere sig på. Såfremt der ikke foreligger HTA-rapporter, igangsættes andet trin med en systematisk søgning efter systematiske reviews. Sidste trin i søgestrategien er at udarbejde en systematisk søgning efter primærstudier.

Ansøger skal udarbejde sin ansøgning med udgangspunkt i resultaterne fra søgestrategien, som er specificeret i afsnittene herunder. Det er ligeledes ansøger, der skal at foretage screeningen af den fremkomne litteratur.

9.1 Søgning efter HTA-rapporter

Det første trin i søgestrategien er, som specificeret ovenfor, at foretage en ad hoc søgning efter HTA-rapporter vedrørende brugen af Arthrosamid. Her blev søgeordene "Arthrosamid", "Polyacrylamidhydrogel", "Osteoarthritis" og "Knee" anvendt. Af Tabel 6 fremgår databaser, antal søgeresultater og dato for søgningerne.

Tabel 6 – Overblik over eksisterende HTA-rapporter

Informationskilde	Platform	Resultat	Dato
INATHA – International HTA database	https://database.inahta.org/	0	11.10.2024
NICE (UK) – National Institute for Health and Care Excellence	www.nice.org.uk/	0	11.10.2024
CRD – Centre for Reviews and Dissemination	https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	0	11.10.2024
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	https://www.cadth.ca/	0	11.10.2024
SHTG – Scottish Health Technologies Group	https://shtg.scot/	0	11.10.2024
EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment	https://www.eunetha.eu/	0	11.10.2024

AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.ahrq.gov/research/findings/ta/index.html	0	11.10.2024
<i>Norge</i>		0	11.10.2024
NIPH – Norwegian Institute of Public Health	https://www.fhi.no/en/		
Helsebiblioteket	https://www.helsebiblioteket.no/		11.10.2024
<i>Sverige</i>			
Swedish Council on Health Technology Assessment	https://www.sbu.se/	0	11.10.2024
Nationellt kliniskt kunskapsstöd	https://www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/	0	11.10.2024
HTA-Centrum	https://www.vgregion.se/halsa-och-vard/vardgivarwebben/utveckling--uppfoljning/htacentrum/	0	11.10.2024
Janusinfo	https://janusinfo.se/		
TLV Tandvårds- och läkemedelsförmånsverke	https://www.tlv.se/	0	11.10.2024
<i>Finland</i>			
FinCCHTA	https://oys.fi/fincchta/en/fincchta/	0	11.10.2024
<i>Danmark</i>			
Bibliotek.dk	https://bibliotek.dk/	0	11.10.2024
I alt ÷ dubletter		0	

Søgningen efter HTA – rapporter og guideline er foretaget i databaserne PubMed og Embase. Søggestrengen fremgår af bilag, afsnit 12.1 Resultaterne for søgningen fremgår af Tabel 7 – Oversigt over søgeresultater for HTA-rapporter og guidelines.

Tabel 7 – Oversigt over søgeresultater for HTA-rapporter og guidelines

Database	Platform	Resultat	Dato
Diverse Internetkilder	Se nedenfor	0	23.10.2024
PubMed	PubMed.gov	0	23.10.2024
Embase	Embase.com	0	23.10.2024
I alt		0	
÷ dubletter vha. EndNote		0	

9.2 Systematisk søgning efter reviews og primærstudier

Ved godkendelse af designet vil sekretariatet foretage en opdateret systematisk litteratursøgning i følgende databaser:

- PubMed (NLM)
- Embase (Elsevier)
- Cochrance CENTRAL (Wiley)
- Scopus (Elsevier)

Fagudvalget har vurderet at der i screeningen skal tages højde for følgende eksklusionskriterier:

- Patienter der har fået binyrebarkhormon inden for tre måneder
- Patienter der har været i Prednisolon behandling.

9.3 Evidensens kvalitet

Mens søgning og screening af litteratur foretages af ansøger i forbindelse med udarbejdelsen af ansøgningen, er det sekretariatets opgave at foretage evidenskvalitetsvurderinger efter ansøgningen er indsendt. Sekretariatet vil vurdere evidensens kvalitet med afsæt i værktøjerne angivet i Behandlingsrådets metodevejledning. Fagudvalget supplerer evalueringen af evidenskvalitet med en vurdering af om evidensgrundlaget er tilstrækkelig i relation til den risiko, som anvendelse af teknologien forventes at indebære.

10 Referencer

1. Gigtforeningen. Slidgigt – artrose – årsager, symptomer og behandling [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://www.gigtforeningen.dk/viden-om-gigt/diagnoser/slidgigt/>
2. Sundhedsdatastyrelsen. Landspatientregisteret [Internet]. [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://www.esundhed.dk/Registre/Landspatientregisteret>
3. Crowther-Radulewicz CL. STRUCTURE AND FUNCTION OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM. In: Sci-Tech Book News. Portland: Ringgold, Inc; 2010.
4. Gigtforeningen. Hvad er slidgigt – artrose – og hvordan udvikler sygdommen sig? [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://www.gigtforeningen.dk/viden-om-gigt/diagnoser/slidgigt/hvad-er-slidgigt/>
5. Lind M. Slidgigt i knæet (knæartrose) - Patienthåndbogen på sundhed.dk [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/knae/slidgigt-i-knaet-knaeartrose/>
6. Dong Y, Yan Y, Zhou J, Zhou Q, Wei H. Evidence on risk factors for knee osteoarthritis in middle-older aged: a systematic review and meta analysis. J Orthop Surg Res. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 15];18(1):1–16.
7. World Health Organization. Osteoarthritis [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis>
8. Schlemmer A, Christensen SN, Bliddal H, Christensen R, Hartlev LB, Henriksen M, et al. National Behandlingsvejledning (NBV): Artrose. 2022.
9. Sundhedsstyrelsen. Knæartrose : nationale kliniske retningslinjer og faglige visitationsretningslinjer. Version 1.0. Sundhedsstyrelsen; 2012 [cited 2024 Nov 1].
10. WOMAC®. WOMAC - AUSCAN - Osteoarthritis Global Index [Internet]. [cited 2024 Oct 9]. Available from: <https://www.womac.com/womac/index.php>
11. Simonsen AB, Jørgensen A, Laursen MB, Jørgensen MB, Rasmussen S, Simonsen O. Klinisk, radiologisk og artroskopisk graduering af knæartrose. Videnskab. 2011 [cited 2024 Oct 15];173(13).
12. Research in Osteoarthritis Denmark (ROAD). Anbefalinger for behandling af knæartrose. 2023.
13. Lind M, Christensen B. Artrose, knæ - Lægehåndbogen på sundhed.dk [Internet]. Lægehåndbogen. 2022 [cited 2024 Oct 8]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/ortopaedi/tilstande-og-sygdomme/knae/artrose-knae/>
14. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum. 1986 [cited 2024 Oct 16];29(8):1039–49.

15. Regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram. Dansk Knæalloplastik Register Årsrapport 2023 [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://rkkp-data.dk/aarsrapporter/dkr/>
16. Contura. Ortopædi - Athrosamid giver en varig lindring af slidgigt i knæet [Internet]. [cited 2024 Oct 9]. Available from: <https://contura.dk/ortopaedi/>
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Arthrosamid for symptomatic treatment of knee osteoarthritis. 2023.
18. Bilbao A, García-Pérez L, Arenaza JC, García I, Ariza-Cardiel G, Trujillo-Martín E, et al. Psychometric properties of the EQ-5D-5L in patients with hip or knee osteoarthritis: reliability, validity and responsiveness. *Quality of Life Research*. 2018 Nov 1 [cited 2024 Nov 18];27(11):2897–908.
19. Devji T, Guyatt GH, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B, et al. Application of minimal important differences in degenerative knee disease outcomes: a systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations. *BMJ Open*. 2017 May 1 [cited 2024 Oct 7];7(5):e015587.
20. Silva MDC, Perriman DM, Fearon AM, Couldrick JM, Scarvell JM. Minimal important change and difference for knee osteoarthritis outcome measurement tools after non-surgical interventions: a systematic review. *BMJ Open*. 2023 May 1 [cited 2024 Oct 7];13(5):e063026.
21. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. 2023 Mar 1 [cited 2024 Oct 8];51(2):241–9.
22. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-Y-5L User Guide. : <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/user-guides>. 2024.
23. Neergaard MA. Smerte, hvad er det? - Patienthåndbogen på sundhed.dk [Internet]. Patienthåndbogen. 2024 [cited 2024 Oct 8]. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/undersogelser/kirurgi/bedoevelse-og-smerter/smerter-hvad-er-det/>
24. Gandek B. Measurement properties of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Feb 1;67(2):216–29.
25. Holtz N, Hamilton DF, Giesinger JM, Jost B, Giesinger K. Minimal important differences for the WOMAC osteoarthritis index and the Forgotten Joint Score-12 in total knee arthroplasty patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Jun 23 [cited 2024 Oct 7];21(1):1–9.
26. OKS-scoring-guide_2018-05-09.doc [Internet]. [cited 2024 Dec 16]. Available from: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Finnovation.ox.ac.uk%2Fwp-content%2Fuploads%2F2014%2F09%2FOKS-scoring-guide_2018-05-09.doc&wdOrigin=BROWSELINK
27. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1998 [cited 2024 Dec 16];28(2):88–96.
28. Clement ND, Bardgett M, Weir D, Holland J, Gerrand C, Deehan DJ. What is the minimum clinically important difference for the womac index after TKA? *Clin Orthop Relat Res*. 2018 [cited 2025 Jan 14];476(10):2005–14.

29. Smith TO, Hawker GA, Hunter DJ, March LM, Boers M, Shea BJ, et al. The OMERACT-OARSI Core Domain Set for Measurement in Clinical Trials of Hip and/or Knee Osteoarthritis. J Rheumatol. 2019 Aug 1 [cited 2024 Dec 16];46(8):981–9.
30. EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. Endpoints used in Relative Effectiveness Assessment SAFETY. 2015.
31. Directorate-General for Health and Food Safety. Guidance on outcomes for joint clinical assessments. 2024.

11 Fagudvalgets sammensætning

Formand	Indstillet af
Lasse Enkebølle Rasmussen , Ledende overlæge, Ortopædkirurgisk afdeling, Sygehus Lillebælt	LVS
Medlemmer	Udpeget af
Patientrepræsentant	Danske Handicaporganisationer
Carsten Juhl , Professor i evidensbaseret fysioterapi, Syddansk Universitet	Danske Fysioterapeuter
Marie Celeste Heymonet , Afdelingslæge, Klinik for Led- og bindevævssygdomme Frederiksberg Hospital/Parker Institutte	Region Hovedstaden
Martin Lindberg-Larsen , overlæge, Ortopædkirurgisk afdeling O, Odense Universitetshospital	Region Syddanmark
Marcin Ryszard Kowalski , Ledende overlæge, Reumatologisk Afsnit, Regionshospital Nordjylland	Region Nordjylland
Henrik Vilsner , Cheflæge, Ortopædkirurgisk afdeling, Næstved, Slagelse og Ringsted sygehuse	Region Sjælland
Anders Kjærsgaard Valen , Afdelingslæge, Ortopædkirurgi, Operation og Intensiv, Regionshospital Randers	Region Midtjylland

12 Bilag

12.1 Søgestrengene for HTA og guidelines

Tabel 8 – PubMed

Search	Query	Results
#5	#3 AND #4	0
#4	Search: ("Guideline"[pt] OR "practice guideline"[pt] OR "consensus development conference"[pt] OR "consensus development conference, NIH"[pt] OR guideline*[ti] OR standards[ti] OR consensus*[ti] OR recommendat*[ti] OR guideline*[cn] OR standards[cn] OR consensus*[cn] OR recommendat*[cn] OR "practice guideline*" [tiab] OR "treatment guideline*" [tiab] OR "clinical guideline*" [tiab] OR "guideline recommendation*" [tiab]) OR ("technology assessment*" [tiab] OR "technology overview*" [tiab] OR "technology appraisal*" [tiab] OR "Technology Assessment, Bio-medical" [mh] OR HTA [tiab] OR HTAs [tiab]) Sort by: Publication Date	297,777
#3	Search: (((arthrosamid[Title/Abstract]) OR ("polyacrylamide gels" [Supplementary Concept])) OR (polyacrylamide gel*[Title/Abstract] OR polyacrylamide hydro-gel*[Title/Abstract])) OR (iPAAG[Title/Abstract])) AND (("Osteoarthritis, Knee"[Mesh]) OR ((osteoarthriti*[Title/Abstract] OR arthriti*[Title/Abstract]) AND (knee[Title/Abstract] OR knees[Title/Abstract]))) Sort by: Publication Date	25
#2	Search: ("Osteoarthritis, Knee"[Mesh]) OR ((osteoarthriti*[Title/Abstract] OR arthriti*[Title/Abstract]) AND (knee[Title/Abstract] OR knees[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	60,666
#1	Search: (((arthrosamid[Title/Abstract]) OR ("polyacrylamide gels" [Supplementary Concept])) OR (polyacrylamide gel*[Title/Abstract] OR polyacrylamide hydro-gel*[Title/Abstract])) OR (iPAAG[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	63,047

Tabel 9 – Embase

No.	Query	Results
#10	#8 AND #9	0
#9	'biomedical technology assessment'/exp OR 'technology assessment*':ti,ab,kw OR hta:ti,ab,kw OR htas:ti,ab,kw OR 'technology overview*':ti,ab,kw OR 'technology appraisal*':ti,ab,kw OR 'practice guideline'/exp OR guideline*:ti,kw OR 'practice guideline*':ti,kw OR 'clinical guideline*':ti,kw OR guidance:ti,kw OR consensus:ti,kw OR recommendation*:ti,kw	957860
#8	#4 AND #7	26
#7	#5 OR #6	61363
#6	((knee OR knees) NEAR/3 (osteoarthriti* OR arthriti*)):ti,ab,kw	43802

#5	'knee osteoarthritis'/de	49355
#4	#1 OR #2 OR #3	65210
#3	'polyacrylamide gel*':ti,ab,kw OR 'polyacrylamide hydrogel*':ti,ab,kw OR ipaag:ti,ab,kw	63736
#2	'polyacrylamide gel'/de OR 'polyacrylamide gels'/de	4386
#1	arthrosamid:ti,ab,kw	7

12.2 Søgeresultater

Ansøger gives adgang til Covidence, hvor alle søgeresultater vil fremgå.

