



Behandlingsrådets metodevejledning til evaluering af sund- hedsteknologi

2023/vers. 2.0

Behandlingsrådet

INDHOLD

1 Forkortelser	3
2 Om metodevejledningen	4
3 Introduktion	5
4 Evalueringsforslag	8
5 Evalueringsdesign	9
5.1 PICO.....	10
5.2 Klinisk effekt og sikkerhed.....	11
5.3 Patientperspektivet.....	13
5.4 Organisatoriske implikationer.....	14
5.5 Sundhedsøkonomi	15
5.6 Litteratur	20
6 Ansøgning.....	23
6.1 Introduktion.....	24
6.2 Opsummering.....	24
6.3 Evidensgrundlag.....	24
6.4 Klinisk effekt og sikkerhed.....	27
6.5 Patientperspektivet.....	31
6.6 Organisatoriske implikationer.....	32
6.7 Sundhedsøkonomi	34
7 Fagudvalgets evalueringsrapport	36
8 Rådets anbefalinger	38
9 Versionslogbog	40
10 Referencer.....	41

1 Forkortelser

Forkortelse	Ordforklaring
CUA	Cost-Utility Analysis (omkostningsnytte analyse)
CCA	Cost-Consequences Analysis (omkostningskonsekvensanalyse)
CEA	Cost-Effectiveness Analysis (omkostningseffekt analyse)
EQ-5D	EuroQol 5-Dimension Quality of Life measurement tool (redskab til måling af livskvalitet)
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment (europæisk netværk for sundhedsteknologisk evaluering)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (system til vurdering af evidenskvalitet)
HTA	Health Technology Assessment (sundhedsteknologisk evaluering)
ITT	Intention-To-Treat
MAIC	Matched-Adjusted Indirect Comparison
MKRF	Mindste Kliniske Relevante Forskel
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome (patient, intervention, komparator, effekt-mål)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses (system til anvendelse ved afrapportering af metaanalyser)
PRO	Patient-reported outcomes
QALY	Quality-Adjusted Life Years (kvalitetsjusterede leveår)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomiseret kontrolleret forsøg)
SMD	Standardized Mean Difference (forskel i standardiserede gennemsnit)
STC	Simulated Treatment Comparison

2 Om metodevejledningen

Denne metodevejledning beskriver det metodiske grundlag for ansøgninger vedrørende ny og eksisterende sundhedsteknologi, der indsendes til evaluering ved Behandlingsrådet.

Metodevejledningen har til formål at vejlede virksomheder, regioner og hospitalsledelser i hvilke rammer, der gør sig gældende i forbindelse med udarbejdelse af en ansøgning til Behandlingsrådet. Metodevejledningen fungerer ligeledes som et arbejdsredskab for Rådet, fagudvalgene og sekretariatet, og den giver øvrige interessenter indblik i de metodiske overvejelser, der ligger til grund for, hvordan Behandlingsrådet arbejder. Vejledningen anvendes, når der skal udarbejdes evalueringer af enkeltteknologier og produktkategorier. Metodevejledning inkluderer metoder til at udarbejde evalueringer af varierende kompleksitetsgrad, da den skal favne Behandlingsrådets brede genstandsfelt. I udarbejdelsen af den specifikke ansøgning vil det derfor kun være relevant for ansøger at anvende en andel af disse. Der henvises til Behandlingsrådets proceshåndbog for uddybning af, hvordan evalueringsforslag udvælges til enten evaluering som enkeltteknologi, til evaluering af en produktkategori eller til at indgå i en større analyse. Behandlingsrådets proceshåndbog er tilgængelig på Behandlingsrådets hjemmeside.

Metodevejledningen skal ses i sammenhæng med Behandlingsrådets proceshåndbog og de skabeloner, der er udarbejdet til brug i det konkrete flow gennem Behandlingsrådet. For procestekniske informationer, herunder information vedrørende den indledende kontakt til Behandlingsrådet, dialogmøde, kontakt vedrørende evalueringsforslag og generiske tidslinjer for ansøgningsproces mv., henvises til Behandlingsrådets proceshåndbog.

Der er i tilknytning til metodevejledningen udarbejdet en række tekniske bilag, som indeholder mere dybdegående beskrivelser af, hvordan ansøgningens delelementer udarbejdes, herunder f.eks. omkostningsopgørelse. Der henvises løbende i metodevejledningen til de tekniske bilag. Selve ansøgningen udarbejdes i Behandlingsrådets ansøgningsskabelon. Tekniske bilag og ansøgningsskabelon er tilgængelige på Behandlingsrådets hjemmeside.

Behandlingsrådets sekretariat har udarbejdet metodevejledningen med afsæt i Danske Regioners metoderamme. Metodevejledningen vil blive revideret løbende med afsæt i erfaringer fra Behandlingsrådets evalueringer.

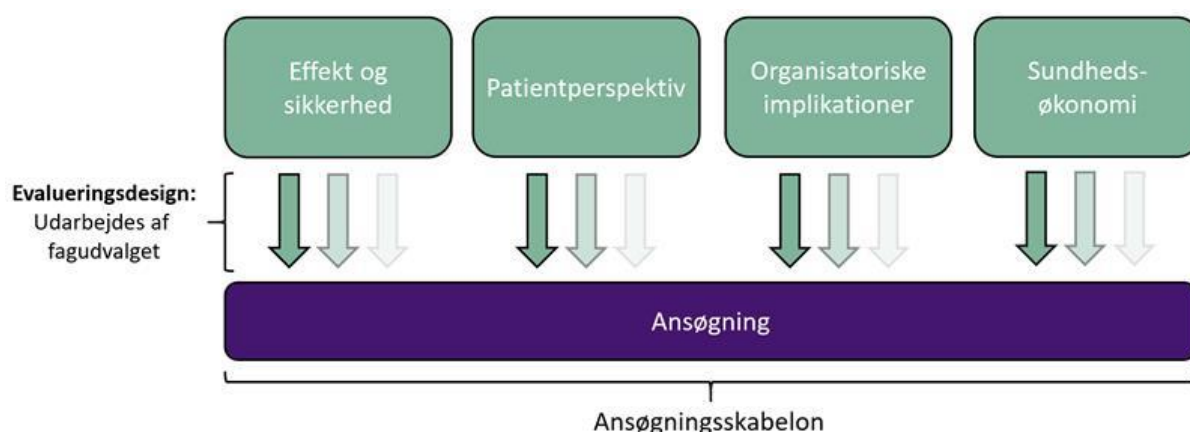
I udarbejdelsen af metodevejledningen er der hentet inspiration i bl.a. Sundhedsstyrelsens Metodehåndbog for Medicinsk Teknologivurdering [1], Medicinrådets metodehåndbøger til vurdering af nye lægemidler samt behandlingsvejledninger [2,3], Sundhedsstyrelsens Håndbog for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer [4], European Network for Health Technology Assessment (EU-netHTA) HTA core model [5] og i relevante metodehåndbøger for en række udenlandske institutioner, som udarbejder *health technology assessments* (HTA'er), herunder Norwegian Institute of Public Health's metodehåndbog for evaluering af enkeltteknologier [6].

3

Introduktion

Behandlingsrådet udarbejder anbefalinger for anvendelse af sundhedsteknologi, herunder medicinsk udstyr¹, men også andre former for diagnostik, behandling, genoptræning, forebyggelse, samt organisations- og samarbejdsformer, der indgår i leveringen af sundhedsydelser. Disse benævnes i det resterende dokument under samlebetegnelsen 'sundhedsteknologi'. Dog omtales den undersøgte sundhedsteknologi i sammenligningsøjemed som 'interventionen'. Behandlingsrådet udarbejder ikke anbefalinger, der vedrører medicin og andre produkter, hvis hovedvirkning fremkaldes farmakologisk, immunologisk eller metabolisk.

Grundet bredden af Behandlingsrådets genstandsfelt er det ikke muligt at opstille en fuldstændig standardiseret metodik, der kan anvendes til retvisende evaluering af alle typer sundhedsteknologier. I udgangspunktet skal alle ansøgninger dog afdække fire perspektiver i relation til den undersøgte sundhedsteknologi. De fire perspektiver er illustreret i Figur 1:



Figur 1 - Visualisering af de fire perspektiver, der indgår i ansøgninger til Behandlingsrådet. Fagudvalget udarbejder evalueringsdesignet, som ansøgningen skal følge. Evalueringsdesignet indeholder de emner, som fagudvalget har vurderet er centrale for vurderingen af den konkrete teknologi og hvilken evidens, der er relevant at præsentere. Ansøgningen udarbejdes ved brug af Behandlingsrådets ansøgningsskabelon.

Der kan være sundhedsteknologier, der forventeligt ikke påvirker alle fire perspektiver. Det kan f.eks. være, hvis den undersøgte sundhedsteknologi kan erstatte en anden teknologi, uden at det påvirker den omkringværende organisation - såsom de arbejdsgange, hvor sundhedsteknologien anvendes – eller at der ses afledte konsekvenser andre steder i det pågældende patientforløb.

I sådanne tilfælde skal det i evalueringsforslaget (jf. afsnit 4) beskrives, hvordan sundhedsteknologien indgår i organisationen, og deklarerer, at der ikke forventes påvirkning af organisationsstrukturen eller i forhold til det videre patientforløb (jf. afsnit 6.6). I disse tilfælde vurderer fagudvalget rimeligheden af denne antagelse i forbindelse med deres udarbejdelse af evalueringsdesignet.

Evalueringsdesignet og ansøgningen vil altid tage udgangspunkt i kerneeffekten og konteksten, der kendetegner den undersøgte sundhedsteknologi. Det grundlæggende formål med ansøgningen er at

¹ Med medicinsk udstyr menes der her f.eks. apparatur, software, og *in vitro*-diagnostisk udstyr/materialer, der anvendes til eksempelvis diagnosticering, forebyggelse, overvågning, behandling eller lindring af sygdomme, eller som anvendes som kompensation for skader eller handicap. Der henvises til den fulde definition i kapitel 1 i Bekendtgørelse om medicinsk udstyr (BEK nr. 1263 af 15/12/2008). Bemærk at ny bekendtgørelse trådte i kraft d. 26. maj 2021 ((EU) 2017/745)

give Behandlingsrådet de nødvendige oplysninger for, at Behandlingsrådet kan udarbejde en anbefaling vedrørende brugen af den undersøgte sundhedsteknologi. Således vil fagudvalgets evalueringsdesign afspejle, hvad der vurderes som nødvendigt, for at Rådet kan foretage en velbegrundet anbefaling. På samme måde vil kompleksitetsgraden af de analyser og redegørelser, der foreskrives i evalueringsdesignet, komme til at afspejle den specifikke evalueringssituation og den undersøgte sundhedsteknologi. Der vil ikke blive efterspurgt en højere kompleksitetsgrad af analyser og redegørelser, end Behandlingsrådet finder nødvendigt for at understøtte dets anbefalinger.

Eftersom fagudvalgets evalueringsdesign – og derfor også ansøgningen – bliver udarbejdet med udgangspunkt i den specifikke sundhedsteknologi, vil der være dele af denne metodevejledning, der ikke vil være aktuelle at anvende, når ansøgningen skal udarbejdes. I samarbejde med Behandlingsrådets fagudvalg og sekretariat identificerer ansøger metoderne, der er relevante for den aktuelle evaluering. Metodevejledningen indeholder derfor anvisninger til, hvordan de fire ovenstående perspektiver kan behandles og afrapporteres i forbindelse med ansøgning, men der foreligger ikke en detaljeret beskrivelse af, hvordan ansøger skal gribe sin ansøgning an for alle elementer eller dybdeniveauet, da dette i høj grad afgøres af den undersøgte sundhedsteknologis kerneeffekt og kontekst. Af samme grund er det heller ikke muligt meningsfuldt at angive, hvor tids- og ressourcekrævende ansøger skal forvente, at ansøgningsprocessen vil være.

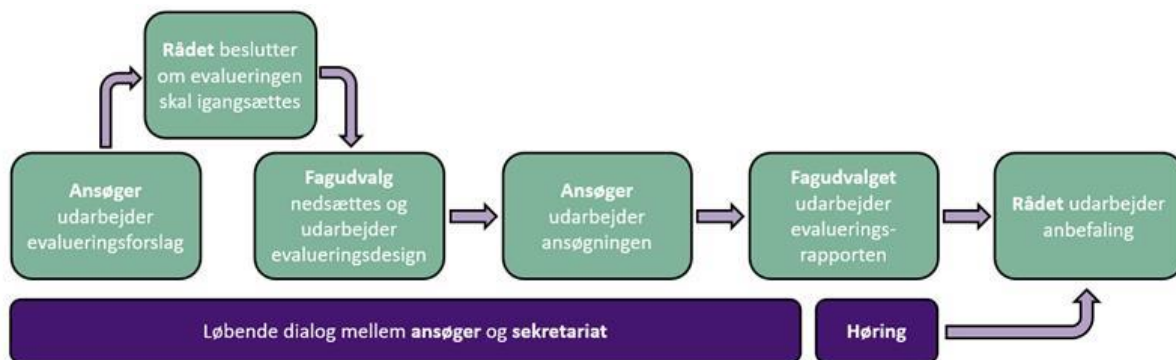
Når ansøgninger udarbejdes, skal ansøger tage udgangspunkt i et eller flere fokuserede kliniske spørgsmål med tilhørende PICO (*population, intervention, comparator, outcome(s)*; se afsnit 5.1 for uddybning), som fagudvalget opstiller i forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsdesignet. Disse udgør en afgrænsning for evalueringen, herunder hvilke(n) population(er), intervention og komparator(er), som Behandlingsrådets anbefaling kommer til at være gældende for. I afdækningen af Patientperspektivet, de implementerings- og organisationsmæssige overvejelser og de Sundhedsøkonomiske implikationer skal ansøger tage udgangspunkt i fagudvalgets opstillede population, intervention og komparator, når ansøgningen udarbejdes. Det er ikke muligt at angive et generelt gældende minimumsniveau i forhold til hvilket evidensgrundlag, de forskellige fagudvalg vil efterspørge, da dette vil variere fra evaluering til evaluering.

Når Behandlingsrådet vurderer den kliniske evidens for en given sundhedsteknologi, tages der afsæt i GRADE-metoden² [7]. Dette gøres for at have en standardiseret tilgang til evaluering af alle teknologier, der behandles i regi af Behandlingsrådet. Grundet Behandlingsrådets genstandsfelt vil evidensens kvalitet, særligt hvad angår nyere teknologier, ofte blive kategoriseret som 'lav' eller 'meget lav' jf. GRADE-metodikken [7]. Dette skyldes bl.a., at det for visse typer sundhedsteknologier ikke er plausibelt og/eller muligt at gennemføre dobbeltblindede randomiserede studier, der konventionelt betragtes som værende øverst i evidenshierakiet. Behandlingsrådet accepterer også evidens fra andre forsøgsdesigns, f.eks. observationelle studier, i analysen af klinisk effekt³ og sikkerhed. Fagudvalget supplerer evalueringen af evidenskvalitet jf. GRADE med en vurdering af om evidensgrundlaget er tilstrækkelig i relation til den risiko, som anvendelse af teknologien indebærer.

Nedenstående Figur 2 illustrerer Behandlingsrådets proces for evaluering af sundhedsteknologi.

² Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

³ Reglerne for medicinsk udstyr og medicinsk udstyr til *in vitro*-diagnostik stiller generelle krav til sikkerhed og ydeevne. Ydeevne er udstyrets evne til at opfylde det erklærede formål som fabrikanten har angivet. Når der fremadrettet nævnes 'klinisk effekt' vil dette også inkludere 'ydeevne', når relevant.



Figur 2 - Behandlingsrådets proces for evaluering af sundhedsteknologi.

4

Evalueringsforslag

Ansøgere skal udarbejde et evalueringsforslag, som er den officielle tilkendegivelse af, at man ønsker at få en sundhedsteknologi evalueret i Behandlingsrådet. I denne forbindelse kan ansøger gå i dialog med Behandlingsrådets sekretariat for at få vejledning. Ansøger skal benytte Behandlingsrådets skabelon for evalueringsforslag.

Evalueringsforslaget har til formål at præsentere sundhedsteknologien og dets anvendelsesområde, herunder hvilken indikation og patientpopulation, som teknologien er rettet mod samt teknologiens kerneeffekt. Foruden overblikket over den pågældende sundhedsteknologi skal ansøger angive teknologiens forventede konsekvenser på følgende perspektiver:

- Klinisk effekt og sikkerhed
- Patientperspektiv
- Organisatoriske implikationer
- Sundhedsøkonomi

I forbindelse med angivelsen af disse punkter, kan ansøger fremsætte sit bud på en relevant PICO-sammensætning (jf. afsnit 5.1), som kan fungere som afsæt for fagudvalgets specifikation af PICO i evalueringsdesignet.

Ansøger skal redegøre for evt. eksisterende organisatoriske erfaringer vedrørende sundhedsteknologien, f.eks. opgaveflytning eller risiko for opgaveglidning mellem sektorer og kompatibilitetsproblematikker samt faktorer, der kan påvirke patientsikkerheden, f.eks. risiko for forveksling, forkert anvendelse, manglende vedligeholdelse mv.

Ansøger skal inkludere et overblik over de tilgængelige Sundhedsøkonomiske data vedrørende teknologien. Dette overblik omfatter overvejelser om, hvordan aktivitet- og ressourcetræk ændres ved anvendelse eller udfasning af sundhedsteknologien⁴.

Behandlingsrådets sekretariat stiller en omkostningsskitse til rådighed for ansøgere, der kan anvendes for at give et overblik over de forventede økonomiske implikationer. Ved udfyldelsen af omkostningsskitzen skal ansøger så vidt muligt tage udgangspunkt i det tekniske bilag vedrørende omkostningsopgørelse for at få vejledning i værdisætning af enhedsomkostninger mv. Omkostningsskitzen kan udfyldes i dialog med sekretariatet.

For mere information om processen vedrørende udarbejdelsen af evalueringsforslaget henvises til Behandlingsrådets proceshåndbog, som kan findes på Behandlingsrådets hjemmeside.

⁴ Jævnfør Danske Regioners bestyrelsesmøde den 24. september 2022 er det ikke længere et krav, at virksomheder skal sandsynliggøre, at sundhedsteknologien er omkostningsneutral- eller reducerende. Derfor er det ikke længere et krav, at omkostningsskitzen skal benyttes af virksomheder. Dog opfordres ansøger til at bruge omkostningsskitzen.

5

Evalueringsdesign

Evalueringsdesignet repræsenterer fagudvalgets ramme for, hvordan en konkret sundhedsteknologi evalueres. Evalueringsdesignet udarbejdes af fagudvalget med bistand fra sekretariatet og offentliggøres på Behandlingsrådets hjemmeside, efter Behandlingsrådet har godkendt det. Udarbejdelsen tager afsæt i det indsendte evalueringsforslag, herunder ansøgers forslag til PICO, samt evt. supplerende materiale fra ansøger, men sekretariatet kan også fremsøge yderligere information, herunder ekspertvurderinger, hvor dette vurderes nødvendigt.

Evalueringsdesignet fungerer som en protokol, der foreskriver, hvordan ansøger skal tilgå deres ansøgning, herunder f.eks. hvilken komparator, der bør sammenlignes med, og hvordan den Sundhedsøkonomiske analyse bør foretages. Evalueringsdesignet udgør også en *a priori*-specificering af, hvordan fagudvalget selv vil tilgå evalueringen, når ansøgningen foreligger. I evalueringsdesignets PICO-afsnit vil det desuden fremgå om evalueringen foretages for et specifikt produkt/en enkeltteknologi eller om evalueringen foretages for en konkret produktkategori. Sidstnævnte forudsætter, at der findes en række sammenlignelige, ligeværdige teknologier, og det vil blive anført hvilke sammenligninger, der foretages som led i evalueringen. For produktkategorier vil den metodiske fremgangsmåde i udgangspunktet være den samme som for enkeltteknologier, dog kan det for produktkategorier være relevant af foretage sammenligninger på klasseniveau.

For så vidt angår analysen af Klinisk effekt og sikkerhed, herunder fagudvalgets vurdering af evidenskvaliteten vedrørende den konkrete teknologi, tages der afsæt i GRADE-metodikken i det omfang, det er relevant og muligt. Da Behandlingsrådets genstandsfelt er bredt, og evidensgrundlaget for ny sundhedsteknologi ofte er begrænset⁵, vil fagudvalget altid, i tillæg til GRADE-vurderingen, foretage en kvalitativ vurdering af kvaliteten af den kliniske evidens. Dette suppleres af en vurdering af proportionalitet mellem den forhåndenværende evidens og den risiko, der er forbundet med teknologien.

Tabel 1 beskriver de elementer som evalueringsdesignet i udgangspunktet består af.

Tabel 1 – Evalueringsdesignet består i udgangspunktet af disse elementer

Evalueringsdesignets bestanddele	Afsnit
PICO Et eller flere evalueringsspørgsmål og tilhørende angivelse af populationen, interventionen, komparator og effektmål (PICO), der har til formål at belyse teknologiens kliniske effekter	5.1
Klinisk effekt og sikkerhed Angivelse af hvordan Klinisk effekt og sikkerhed yderligere er rammesat	5.2
Patientperspektivet Angivelse af, hvordan Patientperspektivet bør afdækkes, herunder særlige hensyn i forhold til tilgængelighed og ulighed for særlige patientgrupper	5.3
Organisatoriske implikationer	5.4

⁵ Det forventes at evidensens kvalitet for mange af enkeltteknologivurderingerne vil rangeres som værende 'meget lav' jf. GRADE. Behandlingsrådet arbejder derfor også med en vurdering af hensigtsmæssigheden af studiedesignet set i forhold til den undersøgte sundhedsteknologis karakteristika.

Kravspecifikation til redegørelsen af de organisatoriske og implementerings-/udfasningsmæssige implikationer, herunder forhold der vurderes at kunne påvirke patient-sikkerheden	
Sundhedsøkonomi Specifikationer for design af den Sundhedsøkonomiske analyse.	5.5
Evidensgrundlag Angivelse af hvordan søgestrategi(er) er angivet i evalueringsdesignet, samt den generelle fremgangsmåde for denne.	5.6

5.1 PICO

Når Behandlingsrådet vurderer værdien af en sundhedsteknologi, er det afgørende, at sundhedsteknologien er sikker og effektiv. Dette forudsætter, at der foreligger tilstrækkelig evidens. Til evalueringen af teknologiens effekt og sikkerhed definerer fagudvalget ét eller flere evalueringsspørgsmål, der skal besvares i ansøgningen, og som har til formål at danne rammerne for, hvordan teknologien evalueres.

Til ethvert spørgsmål knyttes definitioner af patient- eller målpopulationen (population), den konkrete teknologi (intervention), den teknologi, der sammenlignes med (comparator) og de relevante effekt- og sikkerhedsmål (outcomes). Disse parametre forkortes 'PICO'. For diagnostiske teknologier anvendes forkortelsen 'PIROT' fremfor PICO. I PIROT står I for den *index test*, der ønskes undersøgt, og R refererer til den reference test (*reference test, gold standard*), der sammenlignes med. T står for *target disease*, hvilket er de(n) sygdom(me) som testen(e) forsøger at diagnosticere. For yderligere information om hvordan diagnostiske teknologier håndteres i Behandlingsrådet, henvises til det tekniske bilag, som kan findes på Behandlingsrådets hjemmeside.

Population, intervention og komparator er også rammesættende for afdækningen af Patientperspektivet, de Organisatoriske implikationer og den Sundhedsøkonomiske analyse.

Population: Definition af den relevante population jf. sundhedsteknologiens anvendelsesområde. Hvis teknologien repræsenterer en behandling eller et led i en behandling, vil der i udgangspunktet være tale om én eller flere patientpopulationer. For andre typer af teknologi, f.eks. diagnostik, er den relevante population ikke nødvendigvis patienter. I begge tilfælde kan der dog være særlige kliniske karakteristika knyttet til populationen.

For så vidt angår medicinsk udstyr er *intended use/purpose* i udgangspunktet udslagsgivende for definition af populationen, men fagudvalget bør tage afsæt i karakteristika, der er gældende for den potentielle danske patient/målpopulation uagtet evidensgrundlaget.

Det kan ydermere også være relevant at specificere den setting hvori alternativerne skal undersøges, hvilket f.eks. kan være i ambulatorie, ambulance eller andet. For nogle større evalueringer er setting vigtig at definere og inkludere i forhold til det overordnede analysespørgsmål og evt. screening af litteratur. I andre evalueringer vil setting være mindre afgørende og kan efter behov udelades fra belysningen af de enkelte perspektiver.

Intervention: Beskrivelse af den evaluerede sundhedsteknologi samt hvordan og i hvilket regi, den anvendes. Den specifikke evaluerede anvendelse angives, herunder f.eks. varighed, intensitet mv.

Komparator: Beskrivelse af den sundhedsteknologi, der sammenlignes med. I udgangspunktet vil komparator være den bedste, alternative, implementerede⁶ teknologi og/eller *standard of care* i den

⁶ I dansk klinisk praksis.

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*⁷.

Effektmål: Definition af de effekt- og sikkerhedsparametre⁸, som fagudvalget mener, at sundhedsteknologien 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 teknologiens 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 sag til sag. Sikkerhed belyses typisk ved opgørelse af andelen af patienter med en eller flere uønskede hændelser eller bivirkninger⁹. For måling af helbredsrelateret livskvalitet foretrækkes anvendelse af generiske instrumenter, såsom *EuroQoL - 5 Dimensions - 5 Levels* (EQ-5D-5L) spørgeskemaet.

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.

5.2 Klinisk effekt og sikkerhed

Fagudvalget definerer ét eller flere evalueringsspørgsmål med afsæt i de(n) definerede PICO. Evalueringsspørgsmålene har til formål at danne rammerne for, hvordan alternativerne vurderes i relation til den kliniske effekt og sikkerhed. Evalueringsspørgsmålene kan inkludere flere kritiske og vigtige effektmål, som danner grundlag for vurderingen.

5.2.1 Vægtning af effektmål

Fagudvalget sorterer, jf. GRADE-metodikken, effektmål med afsæt i, hvor vigtige de anses at være for evalueringen af de(n) konkrete sundhedsteknologi(er). Dette resulterer i en inddeling af effektmål som værende:

- kritiske for evalueringen
- vigtige for evalueringen
- mindre vigtige for evalueringen.

Vægtningen foretages i evalueringsdesignet, og benyttes i vurderingen af evidenskvaliteten (se afsnit 7). Kun kritiske og vigtige effektmål angives og defineres i evalueringsdesignet jf. afsnit 5.1 og danner grundlag for evalueringen af Klinisk effekt og sikkerhed.

⁷ Behandlingsalternativ, som foregiver at være den undersøgte intervention, dog uden reel behandlingseffekt, f.eks. anvendt som komparator i et randomiseret kontrolleret studie.

⁸ I analysen af Klinisk effekt og sikkerhed refererer 'sikkerhed' til f.eks. risiko for bivirkninger, skader og/eller uønskede hændelser, patienten måtte opleve i relation til behandling med en given sundhedsteknologi ved korrekt anvendelse. Dette kan f.eks. inkludere forekomst af kvalme ifm. behandling med *virtual reality*-udstyr eller forekomst af perforationer ved endoskopiske procedurer. Der er ikke tale om indirekte risici eller selve produktets sikkerhedsspecifikationer.

⁹ Henholdsvis *adverse events* og *adverse reactions*.

I udvælgelse og vægtning af effektmål inddrages fagudvalget. Betydning for patienternes helbredsrelaterede livskvalitet bør altid vægtes som et kritisk effektmål, medmindre der er konkrete argumenter imod dette.

5.2.2 Mindste klinisk relevante forskel

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 én teknologi vil være at foretrække frem for en anden. For hyppigt anvendte kontinuerte 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.

Når det er muligt, kan fagudvalget i evalueringsdesignet specificere de mindste klinisk relevante forskelle (MKRF) for de udvalgte effektmål. Der kan dog være situationer, hvor det f.eks. vurderes, at MKRF indbyrdes afhængighed fordrer, at disse først fastsættes under den samlede vurdering af resultaterne for alternativernes kliniske effekt og sikkerhed (afsnit 7).

MKRF bruges til tolkning af resultaterne, samt til vurderingen af evidenskvalitet, jf. unøjagtighedsdomænet i GRADE-vurderingen, se afsnit 7. Foruden MKRF, fremgår det af evalueringsdesignet hvilken måleenhed som MKRF relatere sig til. For dikotome effektmål opgøres effektforskelle, foruden på den absolutte skala hvorpå MKRF defineres, også altid på den relative skala, se afsnit 6.4.4.

5.2.3 Evidensgrundlag

Selve sammenligningen af Klinisk effekt og sikkerhed skal så vidt muligt basere sig på litteratur fra den systematiske litteratursøgning. Analysen af Klinisk effekt og sikkerhed skal baseres på den evidens, der forventeligt mest retvisende afspejler alternativernes kliniske effekt og sikkerhed over for komparator.

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 6.3.2). Det bemærkes, at det for visse typer af alternativer enten ikke er plausibelt, muligt eller etisk forsvarligt at foretage randomiserede kontrollerede forsøg.

5.2.4 Diagnostiske teknologier

For diagnostiske teknologier gælder en række særlige omstændigheder, der afhænger af den intendede anvendelse (erstatning, add-on mv.). Ny diagnostisk teknologi 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*-studier. I tilfælde hvor fagudvalget gennemfører en evaluering af diagnostisk teknologi, hvor der ikke findes data for patientrelevante effektmål, bør de kliniske implikationer heraf overvejes og beskrives i evalueringsrapporten.

Behandlingsrådets metodiske tilgang til diagnostiske tests er yderligere udfoldet i det tekniske bilag for analyse af diagnostiske interventioner, som fremgår af [Behandlingsrådets hjemmeside](#). Der henvises i øvrigt til GRADE-håndbogen [7] samt Sundhedsstyrelsens Håndbog for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer [8].

5.3 Patientperspektivet

Med begrebet 'patient' forstås en bruger af en sundhedsteknologi: patient, tidligere patient, eller pårørende. Sundhedsprofessionelle/ sundhedspersonalet som brugere er ikke indeholdt i patientbegrebet. Deres interaktion med sundhedsteknologien forventes afdækket i redegørelsen af de Organisatoriske implikationer af sundhedsteknologien (jf. afsnit 6.6, samt ansøgningsskabelonen). Effekten af sundhedsteknologier vil ofte bero på en interaktion mellem brugeren og teknologien, hvorfor patienternes perspektiv er relevant at afdække.

Patientperspektivet kan indgå i varierende grad i evalueringerne. Hvis f.eks. evalueringen vedrører et nyt monitoreringsudstyr, der anvendes i forbindelse med en operation under fuld narkose, men som ellers ikke påvirker patients behandlingsforløb, vil Patientperspektivet sandsynligvis kun skulle inddrages i mindre grad. Angår evalueringen derimod et ændret kontaktmønster i forbindelse med genoptræningsforløb, vil Patientperspektivet sandsynligvis være bærende for evalueringen.

Det er ikke relevant at inkludere generelle betragtninger om sygdomsområdet, sygdomsbyrde mv. medmindre disse er direkte relateret til den undersøgte teknologis karakteristika. Derudover vil teknologiens 'modenhed' ligeledes have betydning for, hvordan Patientperspektivet forventes belyst. Derfor vil Patientperspektivet i en evaluering af en mere 'moden' teknologi muligvis kunne belyses via fagfællebedømt litteratur, hvorimod det kan være relevant at afsøge andre kilder, hvis teknologien er forholdsvis ny.

5.3.1 Udvalgelse af emner

Det er fagudvalgets rolle i arbejdet med evalueringsdesignet at definere og specificere, hvordan Patientperspektivet skal afdækkes i evalueringen. Fagudvalgets patientrepræsentanter har en vigtig rolle i udarbejdelsen og udvælgelsen af relevante emner til belysning. Patientrepræsentanterne er blandt andet udpeget som fagudvalgsmedlemmer, fordi de kan bidrage med konkrete erfaringer, oplevelser og viden om alternativerne, og hvordan patienter påvirkes i det daglige liv. Patientrepræsentanterne bidrager med konkrete erfaringer, oplevelser og viden om Patientperspektivet i forhold til den sundhedsteknologi, som evalueres. Herunder egne erfaringer og eventuelle medpatienters erfaringer, f.eks. vedr. tilfredsheden med og den generelle oplevelse af en konkret sundhedsteknologi.

Hvad Patientperspektivet specifikt bør indeholde, vil være afhængigt af den enkelte sundhedsteknologi, men kan omfatte elementer såsom;

- forventning til og erfaringer med den undersøgte teknologi
- tilfredshed med den undersøgte teknologi
- efterlevelse af behandlingen (compliance/adherence)
- sociale forhold, herunder familie- og arbejdsliv
- kommunikative forhold, f.eks. påvirkning af relationen mellem patient og pårørende
- etiske forhold, f.eks. vedrørende patientens autonomi
- økonomiske forhold, der f.eks. påvirker holdning til/oplevelse med alternativerne
- selvopfattet evne til egenomsorg

5.3.2 Evidensgrundlag

Evidensgrundlaget kan basere sig på kvalitative og kvantitative data. Ved belysning af Patientperspektivet er det væsentligt at orientere sig i den publicerede litteratur, herunder f.eks. videnskabelige studier samt nationale rapporter i form af kliniske retningslinjer eller grå litteratur.

Det foretrækkes, at den evidens, der præsenteres vedrørende Patientperspektivet, stammer fra patienter, som har konkrete erfaringer med sundhedsteknologien eller komparator(er). Hvis der ikke eksisterer – og det ikke er muligt at indhente – konkrete patienterfaringer med sundhedsteknologien og komparator, kan belysningen af Patientperspektivet suppleres med viden om patienters præferencer, holdninger og forventninger til sundhedsteknologien uden at denne information er erfaringsbaseret.

I udgangspunktet forventes det ikke, at der foretages indsamling af empiri i forbindelse med udarbejdelsen af ansøgninger til Behandlingsrådet, altså forventes det som udgangspunkt at Patientperspektivet belyses af publiceret litteratur.

For yderligere information vedrørende Patientperspektivet herunder forhold, der kan være relevante at afdække samt tilvejebringelse af data, se afsnit 6.5.

5.4 Organisatoriske implikationer

For at Behandlingsrådet kan foretage en informeret anbefaling i forhold til den undersøgte sundhedsteknologi, er det vigtigt med et overblik over den organisation, hvori teknologien forventes anvendt eller udfaset fra. Ligeledes er det også vigtigt at have et indblik i, hvordan teknologien forventes at kunne implementeres eller udfases, hvis dette er relevant - og organisatoriske forudsætninger for, at dette kan ske succesfuldt. Formålet med dette er blandt andet at give Behandlingsrådet indblik i, om der skal organisatoriske ændringer til i den danske behandlingspraksis for at understøtte anvendelse eller udfasning af den undersøgte sundhedsteknologi. Når der skrives 'Organisatoriske implikationer', henvises der i metodevejledning til de organisatoriske og implementerings-/udfasningsmæssige implikationer.

Se afsnit 6.6 og ansøgningsskabelonen for uddybning af afdækning af de Organisatoriske implikationer.

5.4.1 Udvalgelse af emner

Det er fagudvalgets rolle i arbejdet med evalueringsdesignet at definere og specificere, hvordan Organisatoriske implikationer skal belyses i evalueringen. Fagudvalgets kliniske repræsentanter har en vigtig rolle i udarbejdelsen og udvælgelsen af emner. De kliniske repræsentanter er blandt andet udpeget som fagudvalgsmedlemmer, fordi de kan bidrage med konkret viden og erfaringer med anvendelsen af alternativerne i klinisk praksis.

Emner indenfor Organisatoriske implikationer kan f.eks. vedrøre:

- Sundhedspersonalets og evt. øvrige faggruppers holdninger og erfaringer med anvendelse af sundhedsteknologien i klinisk praksis
- Påvirkning af personalets kliniske praksis ved anvendelse af sundhedsteknologien med fokus på forhold som sundhedsteknologien formodes at kunne ændre/forbedre f.eks. arbejdskraft-besparende fokus, arbejdsmiljø fokus, øget tilgængelighed af teknologi mm.
- Ændringer i arbejds gange ved anvendelse af sundhedsteknologien

- Herunder f.eks. opgaveforflytninger mellem afdelinger, mellem sektorgrænser eller fra sundhedsvæsen til patientens eget hjem
- Ændringer i tilrettelæggelse af patientforløb, herunder f.eks. udredning, behandling, rehabilitering mm.
- Ændringer i ressourcetræk ved personale ifm. anvendelse af interventionen
- Implementerings- eller udfasningsmæssige konsekvenser og ændringer
- Herunder f.eks. behovet for kompetenceudvikling af relevant personale ifm. anvendelse af sundhedsteknologien af forskellige faggrupper
- Kompatibilitetstilpasninger ift. eksisterende udstyr eller hjælpemidler, IT-systemer mm.
- At beskrive, om der er særlige hensyn, der skal tages i forhold til at opskalere til en mere udbredt anvendelse på nationalt plan.

Omfanget af Organisatoriske implikationer i en konkret evaluering vil altid afhænge af evaluerings-spørgsmål og den definerede PICO-sammensætning. Omfanget af Organisatoriske implikationer beror på fagudvalgets konkrete vurdering. Fagudvalget vil derfor angive, i evalueringsdesignet, i hvor høj grad de Organisatoriske implikationer skal udfoldes samt identificere og udvælge de relevante emner til at danne ramme for belysningen af dette perspektiv.

5.4.2 Evidensgrundlag

Evidensgrundlaget kan basere sig på kvalitative og kvantitative data. Ved belysning af Organisatoriske implikationer er det væsentligt at orientere sig i den publicerede litteratur, herunder f.eks. videnskabelige studier samt nationale rapporter i form af kliniske retningslinjer, myndighedsmateriale, forløbsbeskrivelser og anden grå litteratur.

Den evidens, der præsenteres vedrørende Organisatoriske implikationer, bør basere sig på konkrete erfaringer med anvendelse og evt. implementering af en given intervention. Det praktiske erfaringsgrundlag bør, hvor muligt, tage udgangspunkt i dansk praksis. Erfaringer fra udenlandske sundhedssystemer, der organisatorisk ligner det danske sundhedssystem, kan inddrages, hvis det vurderes overførbart. 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.

5.5 Sundhedsøkonomi

I vurderingen af sundhedsteknologi er det nødvendigt at have et overblik over, i hvor høj grad den undersøgte teknologi skaber værdi for pengene, men også hvilke budgetære konsekvenser det kan have, hvis Behandlingsrådet vælger at anbefale teknologien. Derfor skal ansøgninger til Behandlingsrådet inkludere en sundhedsøkonomisk analyse samt en budgetkonsekvensanalyse.

I evalueringsdesignet kan fagudvalget fremsætte kravspecifikationer til den Sundhedsøkonomiske dokumentation for den evaluerede sundhedsteknologi; herunder for anvendt analysemetode, modelopbygning, tidshorisont mv.

Se afsnit 6.7 samt det tekniske bilag om omkostningsopgørelse.

Grundet Behandlingsrådets brede genstandsfelt, er det ikke muligt at standardisere tilgangen til den sundhedsøkonomiske analyse. Derfor beror analysedesignet på den aktuelle kontekst for den enkelte sundhedsteknologi. Analysen skal dog ligge inden for de overordnede metodiske rammer, der er beskrevet i indeværende afsnit. Dette afsnit samt de tekniske bilag indeholder de metodiske tilgange,

der kan bruges i de Sundhedsøkonomiske analyser. Fagudvalget kan i evalueringsdesignet fremsætte specifikke krav til den Sundhedsøkonomiske analyse.

Disse krav betinges af sundhedsteknologien, der evalueres og kan have betydning for omfanget af analysen. Derfor skal ansøger heller ikke anvende alle metoder, der er beskrevet i dette afsnit, men kun de metoder, der er relevant for den aktuelle evalueringssituation. Ansøger kan i udarbejdelsen af den Sundhedsøkonomiske analyse få sparring af Behandlingsrådets sekretariat med henblik på at udarbejde den mest hensigtsmæssige analyse.

Tabel 2 beskriver de metodiske rammer der anvendes indenfor den sundhedsøkonomiske analyse.

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

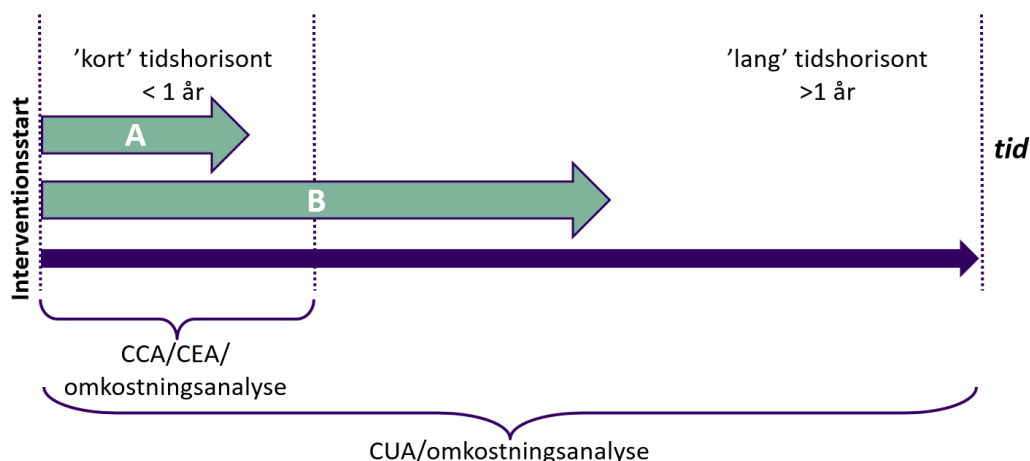
Element	Metodiske rammer	Afsnit
Tidshorisont	Tidshorisonten for evalueringen bør være så lang, at alle væsentlige forskelle i relevante sundhedsmæssige effekter og omkostninger mellem de inkluderede alternativer opfanges	5.5.1
Analysemetode	Omkostningsanalyse Omkostningskonsekvensanalyse Omkostningseffektivitetsanalyse Cost-utility analyse	5.5.2
Komparator	De(n) teknologi(er), som udgør bedste eksisterende behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis	5.5.3
Sundhedsøkonomiske modeller	Anvendelse af sundhedsøkonomiske modeller i evalueringen	5.5.4
Diskontering	Den til enhver tid gældende diskonteringsrente fra Finansministeriet skal benyttes for både kliniske effekter og omkostninger	5.5.5
Analyseperspektiv	Samfundsperspektiv (med begrænsninger)	5.5.6
Metode til at håndtere usikkerheder	Deterministiske følsomhedsanalyser og eventuelt probabilistisk følsomhedsanalyse ¹⁰	5.5.7

5.5.1 Tidshorisont

Tidshorisonten for den sundhedsøkonomiske analyse bør være så tilstrækkelig lang, at alle relevante sundhedseffekter og omkostninger for sundhedsteknologien samt dennes komparator(er) inkluderes. Derfor vil der typisk være en stærk sammenhæng mellem tidshorisonten, de(t) valgte effektmål, og valg af analysetype. Tidshorisont, effektmål, og analysetype specificeres i evalueringsdesignet med udgangspunkt i den undersøgte sundhedsteknologi. 'Relevante sundhedseffekter' vil i denne sammenhæng være de(t) effektmål, fagudvalget specificerer i evalueringsdesignet.

¹⁰ Fagudvalget specificerer i evalueringsdesignet hvilke følsomhedsanalyser, der skal udarbejdes, herunder om der skal laves probabilistisk følsomhedsanalyse.

Et generaliseret billede af, hvordan tidshorisont og analysemetode ofte hænger sammen, er illustreret i Figur 3.



Figur 3 - Overblik over hvordan tidshorisonten ofte hænger sammen med valget af analysetype. Tidshorisonten skal være så lang, at den indfanger alle forskelle i omkostnings- og effekttakkumulation mellem sundhedsteknologien og dennes komparator(er). I illustrationen ville man i evaluering 'A' kunne vælge omkostningskonsekvensanalyse, omkostningseffektivitetsanalyse, omkostningsanalyse og cost-utility analyse. I evaluering 'B' hvor sundhedsteknologien og dennes komparator(er) forventeligt påvirker omkostnings- og effekttakkumulation over længere tid, ville man sandsynligvis vælge omkostningsanalyse eller cost-utility analyse. CCA: omkostningskonsekvensanalyse, CEA: omkostningseffektivitetsanalyse, CUA: cost-utility analyse.

5.5.2 Analysemetode

Valg af analysemetode afhænger af den enkelte sundhedsteknologi og de(t) anvendte effektmål. I tilfælde, hvor ansøger kan argumentere for og dokumentere, at effekten af en given sundhedsteknologi er ligeværdig med de(n) specificerede komparator(er), kan det være tilstrækkeligt at gennemføre en omkostningsanalyse.

Fagudvalget kan beslutte, at en omkostningsanalyse er tilstrækkelig, hvis det i udarbejdelsen af evalueringsdesignet vurderes, at der er belæg for, at den undersøgte sundhedsteknologi er klinisk ligeværdig med den valgte komparator. Hvis fagudvalget beslutter, at en fuld sundhedsøkonomisk analyse er relevant og nødvendig, kan denne udgøres af enten en omkostningskonsekvensanalyse, omkostningseffektivitetsanalyse eller en *cost-utility* analyse¹¹.

Hvis der udføres en *cost-utility* analyse, hvor effekten opgøres i sundhedsteknologiens og komparators påvirkning på helbredsrelateret livskvalitet, anvendes kvalitetsjusterede leveår (*quality-adjusted life years*; QALYs) som effektmål. Se de tekniske bilag vedrørende *cost-utility* analyser og sundhedsøkonomiske modeller.

Hvis en omkostningskonsekvensanalyse af teknologien vurderes relevant, skal denne tage udgangspunkt i de effektmål, som er blevet vurderet kritiske for evalueringen, jf. afsnit 5.2.1. Effektmålene skal være relevante og sammenlignelige mellem alternativerne.

¹¹ Omkostningskonsekvensanalyse er en Sundhedsøkonomisk analyse, som sammenligner omkostninger og flere forskellige konsekvenser af en sundhedsteknologi og relevante alternativer. I omkostningskonsekvensanalysen præsenteres differencen i omkostninger og effekterne separat. Omkostningseffektivitetsanalysen er en analysemetode, hvor man udregner en ratio mellem hhv. differencen i de sundhedsmæssige gevinster og differencen i omkostningerne ved en given sundhedsteknologi og dennes komparator. Effektmålet opgøres sædvanligvis i form af naturlige enheder, såsom leveår, blodtryksfald (mmHg), infektionstilfælde mv. *Cost-utility* analysen opfattes ofte som en undergruppe af omkostningseffektivitetsanalyserne, hvor effektmålet er opgjort i f.eks. kvalitetsjusterede leveår.

Omkostningskonsekvensanalysen suppleres af en omkostningseffektivitetsanalyse på det effektmål, som fagudvalget vurderer, er mest kritisk.

Hvis fagudvalget vurderer, at et enkelt effektmål ud af flere kritiske effektmål har afgørende betydning for evalueringen, skal ansøger kun lave én omkostningseffektivitetsanalyse på dette effektmål. Hvis fagudvalget tilsvarende kun har identificeret ét kritisk effektmål, skal ansøger udelukkende udarbejde en omkostningseffektivitetsanalyse på dette.

For omkostningseffektivitetsanalyser og *cost-utility* analyser, hvor sundhedsteknologien sammenlignes med én komparator udtrykkes resultatet ved den inkrementelle omkostningseffektivitets-ratio (ICER)¹²:

$$ICER = \frac{\Delta Omkostninger}{\Delta Effekt} = \frac{Omkostninger_{intervention} - Omkostninger_{komparator}}{Effekt_{intervention} - Effekt_{komparator}}$$

Hvis fagudvalget beslutter at sundhedsteknologien skal sammenlignes med mere end én komparator, skal ansøger afsøge, om der opstår forhold med dominans (*dominance*) eller udvidet dominans (*extended dominance*) imellem de inkluderede sundhedsteknologier. Derudover skal ansøger præsentere den komparative omkostningseffektivitet af den undersøgte sundhedsteknologi i forhold til de andre komparatorer.

5.5.3 Komparator

Ansøger skal i den sundhedsøkonomiske analyse anvende den/de komparator(er), som fagudvalget har angivet i evalueringsdesignet. Disse vil typisk være de(n) teknologi(er), som udgør eksisterende behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis.

5.5.4 Anvendelse af sundhedsøkonomiske modeller

Det kan være nødvendigt at anvende en sundhedsøkonomisk model til udarbejdelse af den sundhedsøkonomiske analyse. I evalueringsdesignet kan fagudvalget fremsætte specifikke krav, der skal opfyldes med henblik på udvikling af en repræsentativ sundhedsøkonomisk model. Ansøger kan finde mere information om anvendelse af sundhedsøkonomiske modeller i Behandlingsrådets tekniske bilag.

5.5.5 Diskontering

Det fremgår af evalueringsdesignet hvilken diskonteringsrente, hvis relevant, der skal anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Effekter og omkostninger, der akkumuleres inden for det første år i den sundhedsøkonomiske analyses tidshorisont skal ikke diskonteres. Hvis ansøger vurderer, at der bør afviges fra dette princip, skal der argumenteres for dette.

5.5.6 Perspektiv og omkostningsopgørelse

Ansøger skal i den sundhedsøkonomiske analyse anvende et samfundsperspektiv med begrænsninger. Dette betyder, at alle omkostninger inden for alle berørte sektorer skal inkluderes, heriblandt hospitaler, almen praksis, speciallægepraksis, hjemmepleje, plejehjem og sundhedsplejersker, omkostninger til hjælpemidler, samt socialområdet.

¹² Hvis ansøger i stedet udfører en *cost-utility* analyse, opgøres 'Effekt' som 'QALY'.

Ligeledes skal patientens og pårørendes behandlingsrelaterede omkostninger, i form af tidsforbrug, transportomkostninger og til receptpligtig medicin, inkluderes, dog skal produktivitetstab som patienter og pårørende måtte opleve, ikke inkluderes.

For information om omkostningsopgørelse¹³ og værdisætning af enhedsomkostninger henvises der til det tekniske bilag vedrørende omkostningsopgørelse. Behandlingsrådets vejledning i omkostningsopgørelse opdateres løbende, hvorfor det anbefales at tjekke Behandlingsrådets hjemmeside for opdateringer.

5.5.7 Følsomhedsanalyser

Det er ikke muligt at standardisere, hvilke følsomhedsanalyser, der bør foretages, da valget af disse beror på den specifikke sundhedsteknologi og evalueringsdesign.

Ansøger skal dog altid redegøre for hvilke elementer i den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger forventer, kan påvirke resultatet i væsentlig grad. Ud over de følsomhedsanalyser, som ansøger selv igangsætter, kan fagudvalget i evalueringsdesignet ønske specifikke elementer undersøgt i følsomhedsanalyser.

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. 5.2.1), medmindre fagudvalget foreskriver andet i evalueringsdesignet.

Usikkerheden forbundet med alle inputparametre (herunder omkostnings-, effekt, samt sandsynlighedsparametre), som ansøger forventer potentielt kan påvirke resultatet betydeligt, bør undersøges ved hjælp af *one-way* følsomhedsanalyser.

I tillæg til *one-way*-analyserne på inputparametrene bør ansøger supplere analysen med scenarieanalyser, hvor flere inputparametre ændres simultant. Scenarieanalyser kan bl.a. indbefatte *best case/worst case* scenarieanalyser. Fagudvalget kan i evalueringsdesignet ydermere angive hvilke scenarieanalyser, ansøger skal udføre.

I tillæg bør ansøger foretage deterministiske følsomhedsanalyser af, hvordan metodologiske antagelser kan påvirke resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, herunder, hvor det er relevant, hvordan valg af tidshorisont og diskonteringsrente påvirker omkostningseffektiviteten. Ligeledes anbefales det, at forventeligt betydende strukturel usikkerhed undersøges i deterministiske følsomhedsanalyser, herunder (hvor det er relevant) funktioner anvendt til ekstrapolering af data ud over den observerede tidshorisont (jf. det tekniske bilag vedrørende Sundhedsøkonomiske modeller).

I tillæg til de deterministiske følsomhedsanalyser kan ansøger indlevere en probabilistisk følsomhedsanalyse, hvis ansøger vurderer dette informativt.

Behandlingsrådet kan ydermere selv foretage følsomhedsanalyser med udgangspunkt i det tilsendte ansøgningsmateriale. For at muliggøre dette, kan det være nødvendigt, at ansøger supplerer Behandlingsrådets sekretariat med yderligere data. For mere information om den probabilistiske følsomhedsanalyse henvises der til Behandlingsrådets tekniske bilag vedrørende følsomhedsanalyser.

¹³ Herunder også informationer om pristalsregulering, afskrivning og levetider, beregning af overhead omkostninger, anvendelse af fordelingsnøgler mv.

5.5.8 Budgetkonsekvensanalyse

Foruden den sundhedsøkonomiske analyse skal ansøger udarbejde en budgetkonsekvensanalyse, som viser den forventede påvirkning af de regionale sundhedsbudgetter beregnet samlet for de fem regioner, hvis den undersøgte sundhedsteknologi anvendes/udfases. Dette skal holdes op mod det, som ellers udgør den eksisterende behandlingsmulighed i dansk klinisk praksis uden den undersøgte sundhedsteknologi. Analysen udgøres af estimater for blandt andet forventet markedsoptag af den undersøgte sundhedsteknologi, samt prævalens og incidens af patientpopulationen som forventes behandlet. Analysen skal anskueliggøre, hvordan budgettet forventeligt vil blive påvirket over en tidsperiode på fem år ved anbefaling af den undersøgte sundhedsteknologi. Ansøger skal således beskrive og sammenligne to scenarier: Behandling med og uden den undersøgte sundhedsteknologi.

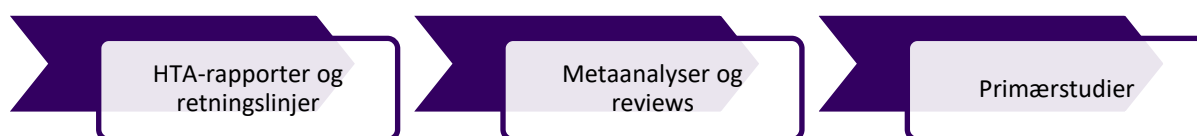
5.6 Litteratur

Som led i udarbejdelse af evalueringsdesignet foretager sekretariatet i samarbejde med fagudvalget systematiske litteratursøgninger, der har til formål at identificere eksisterende publiceret litteratur, der belyser den undersøgte sundhedsteknologi inden for de fire perspektiver; Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektiv, Organisatoriske implikationer samt Sundhedsøkonomi.

Omfanget af søgningen afhænger af faktorer såsom teknologiens modenhed, samt hvorvidt evalueringen omhandler ét konkret produkt eller en produktkategori.

Ansøger forventes at udarbejde sin ansøgning med udgangspunkt i resultaterne fra de systematiske søgninger. Foruden den systematiske fremsøgte litteratur kan ansøger inddrage grå litteratur¹⁴ i besvarelsen af perspektiverne Patientperspektivet og Organisatoriske implikationer. Det er ansøger, som varetager den efterfølgende screening og litteraturselektion (se afsnit 6.3).

Identifikationen af eksisterende litteratur foretages pragmatisk i tre konsekutive trin som vist i Figur 4.



Figur 4 - Identifikation af eksisterende litteratur. HTA: health technology assessment.

5.6.1 Eksisterende HTA-rapporter

Behandlingsrådets sekretariat foretager en *ad hoc* søgning efter allerede eksisterende HTA-rapporter af den undersøgte sundhedsteknologi. Søgningen foretages blandt andet i følgende databaser:

- INAHTA (International HTA database)
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence, United Kingdom)
- MSAC (Medical Services Advisory Committee, Australian)
- CADTH (Canadian Drug and Health Technology Agency)

¹⁴ Med 'grå litteratur' menes der litteratur, der ikke er publiceret kommercielt via forlag og som ofte ikke kan findes via bibliografiske databaser, såsom CENTRAL og PubMed. Grå litteratur omfatter rapporter, arbejdspapirer, konferencepublikationer, ph.d.-afhandlinger, myndighedsmateriale, specialer mv.

I tilfælde hvor der identificeres potentielt relevante HTA-rapporter eller evidensbaserede retningslinjer, vurderer fagudvalget, om disse helt eller delvist kan anvendes i Behandlingsrådets stillingtagen til den undersøgte sundhedsteknologi. Fagudvalget tager stilling til følgende:

1. Er rammerne (patientpopulation, anvendelsesområde, effektmål, komparator, setting mv.) for den eksisterende evaluering i tråd med fagudvalgets holdning til, hvordan den undersøgte teknologi bør evalueres, jf. evalueringsdesignet?
2. Er den overordnede metodiske kvalitet af den eksisterende evaluering tilstrækkelig, og er der markante metodiske afvigelser fra nærværende metodevejledning?
3. Er den eksisterende evaluering tilstrækkeligt ny, eller formodes det, at der siden publicering er tilkommet ny væsentlig evidens?
4. Tiltro til den generelle overførbare af analysen, herunder vedrørende Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektiv, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi.

Det vil ofte være hensigtsmæssigt fortsat at evaluere klinisk effekt, f.eks. hvis fagudvalget forventer, at der er tilkommet ny evidens siden den eksisterende evaluering udgives, hvis den anvendte komparator ikke er repræsentativ for dansk klinisk praksis, eller hvis der er væsentlige afvigelser ift. den anvendte metodik mv. Ydermere vil det i praksis altid være relevant fortsat at foretage en sundhedsøkonomisk analyse tilpasset danske forhold (se afsnit 6.7 for uddybning af hvordan den sundhedsøkonomiske analyse skal gennemføres).

Der vil således være situationer, hvor Behandlingsrådets evaluering ender med at basere sig på *dele* af en allerede publiceret vurdering af sundhedsteknologien.

Fagudvalget træffer den endelige beslutning om, hvorvidt evalueringsrapporten helt eller delvist kan baseres på en eksisterende teknologivurdering og træffer beslutning herom inden offentliggørelse af evalueringsdesignet.

Ansøger orienteres ved offentliggørelse af evalueringsdesignet om, hvorvidt Behandlingsrådet har til hensigt helt eller delvist at basere deres evaluering på en eksisterende teknologivurdering. I visse situationer kan det have væsentlig betydning for ansøgers arbejde med ansøgning; f.eks. vil der ikke skulle indsendes en analyse af Klinisk effekt og sikkerhed, hvis fagudvalget har vurderet, at der allerede foreligger en analyse, som er fuldt overførbare.

5.6.2 Metaanalyser, reviews og primær litteratur

Litteratursøgningen efter reviews, metaanalyser og primærstudier udføres i følgende databaser:

- MEDLINE via [PubMed](#)
- Embase
- Cochrane Library

Vedrørende Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi, kan det i tillæg blive relevant at supplere søgningen fra andre databaser, såsom:

- PsycINFO
- CINAHL
- Web of Science (inkl. Social Sciences Citation Index)
- Scopus

I visse tilfælde vil der *ikke* være behov for at gennemføre en systematisk litteratursøgning. F.eks. hvor der evalueres et specifikt enkeltstående, nyt produkt, hvor der på forhånd er kendskab til ét eller få studier, som direkte sammenligner den nye teknologi med den relevante komparator, og hvor der ikke forventes at eksistere yderligere publiceret litteratur. I givet fald vil det fremgå af evalueringsdesignet, at fagudvalget vurderer, at der ikke er behov for en systematisk litteraturgennemgang.

5.6.3 Dokumentation af litteratursøgning og udvælgelse

Søgningen tilrettelægges med udgangspunkt i behovet for udfoldelse af de fire ovennævnte perspektiver, der belyser henholdsvis Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, de Organisatoriske implikationer og/eller Sundhedsøkonomi. Søgningen tager afsæt i de(n) definerede PICO.

Behandlingsrådet foretager de(n) systematiske litteratursøgning(er) og overdrager de samlede resultater af søgning(erne) på titel-/abstractniveau til ansøger efter dublet-sortering, når evalueringsdesignet offentliggøres. Ansøger bør selv anskaffe adgang til resulterende fuldttekst artikler.

Ansøger screener søgeresultaterne identificeret i litteratursøgningerne for at udvælge litteratur jf.

PICO-specifikation. In- og eksklusionskriterier bør fremgår af selve ansøgningen ligesom beskrivelse af processen for identifikation og udvælgelse af studier. Til screening af referencerne fra litteratursøgningerne benyttes programmet Covidence, hvor der først screenes på titel- og abstractniveau og derefter ved gennemlæsning af fuldttekst. Denne udvælgelsesproces skal dokumenteres i et PRISMA¹⁵-flowdiagram. Der henvises i øvrigt til Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (kapitel 4) [9] for god praksis vedrørende udvælgelse af litteratur.

¹⁵ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses; System til afreportering af metaanalyse.

6 Ansøgning

Ansøgningen udarbejdes af ansøger og bør følge de specifikationer, som fagudvalget har beskrevet i evalueringsdesignet. Ansøger har mulighed for at få sparring fra Behandlingsrådets sekretariat. Der skal foreligge en fyldestgørende ansøgning senest 1 år efter offentliggørelse af evalueringsdesignet. Er dette ikke tilfældet vil fagudvalget revurdere og evt. ændre evalueringsdesignet mhp. at det afspejler den aktuelle kliniske praksis og den nyeste evidens.

Ansøgningen struktureres ud fra ansøgningsskabelonen, der findes på Behandlingsrådets hjemmeside. Skabelonen indeholder afsnittene i Tabel 3. I tabellen er der angivet referencer til afsnit i metodevejledningen, der uddyber, hvordan ansøgningen skal udfyldes, samt til de tekniske bilag, der indeholder en uddybning af metoder, der kan være relevante at anvende.

Tabel 3 - Sammenhæng mellem Behandlingsrådets ansøgningsskabelon, metodevejledning og bilag til metodevejledningen.

Ansøgningens bestanddele	Se afsnit	Uddybende beskrivelse i teknisk bilag/ansøgningsskabelon
Introduktion Herunder basisinformation om den konkrete sundhedsteknologi og dets anvendelsesområde	6.1	Ansøgningsskabelon
Opsummering Ansøgers opsummering af de væsentligste fund for de fire perspektiver af ansøgningen	6.2	Ansøgningsskabelon
Evidensgrundlag Ansøgningens datagrundlag	6.3	Ansøgningsskabelon
Klinisk effekt og sikkerhed En besvarelse af de(t) kliniske spørgsmål i evalueringsdesignet herunder behørigt komparative statistiske analyser	6.4	Ansøgningsskabelon
Patientperspektivet Ansøgers opsummering af eksisterende evidens vedrørende patientoplevelser og præferencer for den undersøgte sundhedsteknologi	6.5	Ansøgningsskabelon samt teknisk bilag
Organisatoriske implikationer Ansøgers redegørelse for Organisatoriske implikationer ved den undersøgte sundhedsteknologi	6.6	Ansøgningsskabelon
Sundhedsøkonomi En Sundhedsøkonomisk analyse samt en budgetkonsekvensanalyse	6.7	Teknisk bilag: Omkostningsopgørelse.

I tilfælde hvor ansøger ikke kan tilvejebringe de analyser, resultater og/eller informationer, der efterspørges i evalueringsdesignet, indsendes de(t) bedst(e) mulig(e) alternativ(er) samt en kort forklaring på, hvorfor de efterspurgte informationer ikke kan indsendes. F.eks. kan der i evalueringsdesignet være efterspurgt data for et givent effektmål opgjort efter et års opfølgning. Hvis ansøger ikke har, eller ikke har adgang til dette data, må der indsendes en opgørelse, der ift. opfølgningstid ligger så tæt som muligt på, hvad fagudvalget har defineret.

Hvis væsentlige efterspurgte informationer ikke kan tilvejebringes, skal ansøger advisere sekretariatet inden indsendelse af ansøgningen.

I det nedenstående gennemgås ansøgningens enkelte bestanddele:

6.1 Introduktion

Heri opsummeres information om sundhedsteknologien og dets anvendelsesområde. De(n) komparator(er), som fagudvalget har angivet i evalueringsdesignet, præsenteres ligeledes.

6.2 Opsummering

Heri opsummerer ansøger kort den anvendte metodik samt de væsentligste resultater fra analysen af Klinisk effekt og sikkerhed, samt den Sundhedsøkonomiske analyse. I tillæg opsummerer ansøger fund vedrørende patienters præferencer for og oplevelser med den undersøgte sundhedsteknologi samt evidensen, der ligger til grund for fundene. På samme måde skal ansøger kort opsummere de implikationer for organisationen, som anvendelse eller udfasning af sundhedsteknologien forventeligt medfører, samt om der forventeligt er væsentlige udfordringer for anvendelse eller udfasning af teknologien.

6.3 Evidensgrundlag

I dette afsnit præsenterer ansøger litteraturselektionen og datamaterialet, der ligger til grund for ansøgningen.

6.3.1 Udvalgelse af litteratur

Heri præsenterer ansøger, hvordan litteratur vedrørende de fire perspektiver af ansøgningen er udvalgt på baggrund af de søgeresultater, som sekretariatet har overleveret i forbindelse med offentliggørelse af evalueringsdesignet.

Ansøger skal screene søgeresultaterne identificeret i databasesøgningerne, i forhold til at afspejle populationen, interventionen og komparatoren, der er angivet i evalueringsdesignet. For litteraturgennemgangen vedrørende den kliniske effekt og sikkerhed af sundhedsteknologien skal ansøger også screene ift. effekt (PICO). I visse tilfælde vil fagudvalget i evalueringsdesignet have specificeret krav til f.eks. studiedesign, som ansøger bør efterleve i screeningen af litteratur.

Ved screening af artikler skal ansøger først ekskludere på titel-/abstractniveau, dernæst på fuldtekstniveau. En titelliste over alle artikler, som ansøger ekskluderer på fuldtekstniveau, skal vedlægges ansøgningen.

Ansøgers selektion af litteratur til analysen af Klinisk effekt og sikkerhed skal dokumenteres med et PRISMA flowdiagram. Der henvises i øvrigt til Cochrane Handbook of systematic reviews [9] for god praksis, hvad angår søgning efter og udvælgelse af litteratur.

6.3.2 Klinisk effekt og sikkerhed

Selve sammenligningen af klinisk effekt skal så vidt muligt basere sig på litteratur fra den systematiske søgning. Ansøger skal basere analysen af Klinisk effekt og sikkerhed på den evidens, der forventeligt mest retvisende afspejler sundhedsteknologiens effekt og sikkerhed overfor komparator. Hvis det er muligt, skal ansøger basere analysen af Klinisk effekt og sikkerhed 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 6.4.5.4). Behandlingsrådet er opmærksom på, at det for visse typer af sundhedsteknologier enten ikke er plausibelt, muligt eller etisk forsvarligt at foretage randomiserede kontrollerede forsøg.

Ansøger bør udarbejde en liste over igangværende egne studier og søge i Clinicaltrials.gov og EU Clinical Trials Register efter igangværende upublicerede studier med interventionen og komparator for den ønskede patientpopulation.

6.3.2.1 Upubliceret data vedrørende effekt og sikkerhed

I tilfælde, hvor analysen af Klinisk effekt og sikkerhed eller dele heraf ikke behørigt kan baseres på eksisterende publiceret og systematisk fremsøgt litteratur, kan andre kilder til data anvendes, herunder *data-on-file*¹⁶, 'grå litteratur'¹⁷ og ekspertvurderinger¹⁸.

Der skal altid foreligge en klar beskrivelse af omstændighederne, hvormed anvendt data er fremkommet. I tilfælde, hvor der f.eks. anvendes *data-on-file*, skal der således foreligge en studieprotokol eller en udførlig beskrivelse af det bagvedliggende studie. Det skal således altid være muligt for Behandlingsrådet at vurdere relevans og pålidelighed af den data, som ikke foreligger i et fag-fællebedømt, publiceret format. Behandlingsrådet kan sjældent vurdere den kliniske effekt og sikkerhed af den undersøgte sundhedsteknologi alene på baggrund af upubliceret data. I tilfælde, hvor der anvendes ekspertvurderinger, skal ansøger oplyse dennes navn og funktion.

For yderligere information om anvendelse af upublicerede data, henvises til Behandlingsrådets principper for anvendelse af publicerede data, som kan findes på Behandlingsrådets hjemmeside.

6.3.3 Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi

I tillæg til ansøgers selektion af litteratur på baggrund af de overleverede søgeresultater, kan ansøger supplere med anden litteratur vedrørende Patientperspektivet, samt de organisatoriske og Sundhedsøkonomiske implikationer. Hvis ansøger har kendskab til andre studier, der ikke er fundet via søgningen, men som fortsat forventes at være relevante at inddrage, f.eks. i forhold til afdækningen af

¹⁶ *Data-on-file* refererer til data, som ansøger måtte være i besiddelse af, men som (endnu) ikke er blevet publiceret/offentliggjort.

¹⁷ Med 'grå litteratur' menes der litteratur, der ikke er publiceret kommercielt via forlag og som ofte ikke kan findes via bibliografiske databaser, såsom CENTRAL og PubMed. Grå litteratur omfatter rapporter, arbejdsrapporter, konferencepublikationer, ph.d.-afhandlinger, myndighedsmateriale mv.

¹⁸ En overordnet rettesnor for anvendelse af f.eks. udenlandske eksperter som reference i ansøgningen bør være, at deres viden kan forventes at være repræsentativ for, hvad man vil forvente af dansk klinisk praksis. Som sådan er det ikke en forudsætning, at de har erfaringer med anvendelse af sundhedsteknologien i det danske sundhedssystem, men at erfaringer og viden kan forventes at være overførbare og repræsentative for det, man vil forvente af dansk klinisk praksis.

patientpræferencer, er dette en mulighed. Ansøger kan da supplere litteratursøgningerne med fund fra upubliceret materiale, 'grå litteratur', *data-on-file*, litteratur der ikke er fundet i den systematiske litteratursøgning mv.

6.3.3.1 Patientperspektivet

Ansøger opfordres til altid at afrapportere publiceret eller upubliceret evidens vedrørende Patientperspektivet for den undersøgte sundhedsteknologi. Publiceret litteratur vedrørende Patientperspektivet skal, hvis det er muligt, identificeres via litteratursøgningen, der er udarbejdet af Behandlingsrådets sekretariat. I tillæg til den publicerede litteratur kan det dog ofte være nødvendigt for ansøger at af-søge andre kilder, der ikke er indekseret i databaser. Disse kilder kan f.eks. inkludere grå litteratur, såsom afhandlinger eller rapporter vedrørende Patientperspektivet. Evidensen kan også være indhentet i form af observationsstudier, formelle eller uformelle individuelle interviews eller fokusgruppe-interviews med patienter, samt spørgeskemaundersøgelser.

Relevante spørgeskemaundersøgelser kan f.eks. vedrøre PRO-data (*patient-reported outcomes*)¹⁹, der kan være med til at afklare, om patienterne oplever gavn og værdi ved brugen af sundhedsteknologien. Data på Patientperspektivet kan stamme fra publicerede såvel som upublicerede kilder, desuagtet hvilken type data, der er tale om.

Hvis der ikke findes litteratur vedrørende den undersøgte sundhedsteknologi i forhold til patienternes oplevelser og præferencer, kan ansøger undersøge, om der foreligger videnskabelige resultater inden for nærtbeslægtede områder, hvor man med rimelighed kan forvente, at præferencer og oplevelser er overførbare. I dette tilfælde skal ansøger argumentere for, hvorfor det vurderes, at data herfra kan anvendes til den undersøgte sundhedsteknologi.

6.3.3.2 Organisatoriske implikationer

Ansøger skal i videst muligt omfang basere sin redegørelse for de Organisatoriske implikationer på konkrete erfaringer med anvendelse af sundhedsteknologien. I udgangspunktet forventes det ikke, at ansøger indhenter yderligere evidens, men der skal foreligge et praktisk erfaringsgrundlag i forhold til anvendelse af sundhedsteknologien.

Behandlingsrådet accepterer et forskelligartet evidensgrundlag i redegørelsen af de Organisatoriske implikationer. Ansøger skal, hvor det er relevant, inddrage evidens fra den systematiske litteratursøgning i redegørelsen for de Organisatoriske implikationer. I tillæg hertil kan der inddrages evidens fra foreliggende litteratur, herunder videnskabelige studier, der ikke er blevet identificeret i den systematiske litteratursøgning, men som vurderes at have relevans for den undersøgte kontekst, eller anden litteratur, såsom forvaltningsrapporter, afhandlinger, guidelines mv. Ansøger kan også trække på ekspertviden fra brugere af teknologien, vigtige opinionsdannere, indkøbere, m.fl. Datagrundlaget herfor kan f.eks. bestå af observationsstudier, udtalelser på skrift, formelle eller uformelle individuelle interviews eller fokusgruppeinterviews, samt spørgeskemaundersøgelser med personale, der har anvendt den undersøgte sundhedsteknologi.

6.3.3.3 Sundhedsøkonomi

Hvis ansøger via litteratursøgningen eller som følge af forhåndskendskab har identificeret eksisterende Sundhedsøkonomiske analyser af den undersøgte sundhedsteknologi, kan ansøger vælge at anvende disse i forbindelse med sin ansøgning. Eksisterende Sundhedsøkonomiske analyser kan bruges som referenceramme til at evaluere rimeligheden af resultaterne i ansøgers egen Sundhedsøkonomiske analyse.

¹⁹ Fokus for PRO-data er patientens helbredstilstand – herunder fysiske og mentale helbred, symptomer, helbredsrelateret livskvalitet og funktionsniveau. Fagudvalget kan derfor også inkludere PRO-data som selvstændige kliniske endepunkter, der anvendes til afdækning af effekten og sikkerheden forbundet med sundhedsteknologien. Kendetegnende for PRO-data er blot, at de bliver rapporteret direkte af patienten og som sådan, er de ikke objektivt kvantificerbare.

Det vil sjældent være muligt at anvende resultaterne af eksisterende Sundhedsøkonomiske analyser direkte i ansøgningen. I visse tilfælde kan ansøger dog anvende evidens på 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 teknisk bilag: Omkostningsopgørelse for uddybning).

6.4 Klinisk effekt og sikkerhed

I dette afsnit præsenterer ansøger de studier, der ligger til grund for analysen af Klinisk effekt og sikkerhed, samt den sammenlignende analyse, der belyser forskelle vedrørende den kliniske effekt og sikkerhed af interventionen over for komparator. Behandlingsrådet foretrækker, hvor det er muligt og hensigtsmæssigt set i forhold til den undersøgte sundhedsteknologis karakteristika, at data vedrørende effekt og sikkerhed stammer fra randomiserede kontrollerede studier (RCTs), men er bekendt med, at der for mange teknologier ikke kan foretages dobbeltblindede randomiserede studier.

Der kan derfor være situationer, hvor der må afviges fra fremgangsmåden angivet i afsnit 6.4.5 vedrørende analyse af klinisk effekt.

For medicinsk udstyr skal ansøger i tillæg til analysen af Klinisk effekt og sikkerhed vedlægge relevant dokumentation vedrørende sundhedsteknologiens risici.

6.4.1 Gennemgang af studiekarakteristika

Væsentlige studiekarakteristika for alle inkluderede studier skal opsummeres i tabelform i ansøgningsskabelonen, herunder design/studietype, forhold vedrørende blinding, intervention/komparator, varighed/opfølgningstid og effektmål.

6.4.2 Gennemgang af patientkarakteristika

Væsentlige in- og eksklusionskriterier samt baselinekarakteristika (f.eks. alder, køn, sygdomsvarighed mv.) for alle inkluderede studier skal opsummeres på tabelform i ansøgningsskabelonen.

6.4.3 Effektmål

Ansøger skal angive alle relevante effektmål fra hvert studie jf. evalueringsdesignet. For hvert effektmål skal den præcise definition og opgørelsesmetode fremgå. Det skal fremgå tydeligt, hvis der er definatoriske eller opgørelsesmæssige forskelle på effektmål på tværs af identificerede studier og/eller ift. evalueringsdesignet.

6.4.3.1 Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger forventes i udgangspunktet altid at belyse patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, hvorfor dette uddybes i nedenstående afsnit. Helbredsrelateret livskvalitet vil derfor typisk fremgå i evalueringsdesignets PICO-tabel, medmindre der er gode grunde til at det ikke skal belyses.

Det er væsentligt at indhente informationer om patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, da dette vedrører patienternes fysiske og psykiske velbefindende, hvilket ikke nødvendigvis opfanges til fulde af andre effektmål. En patients helbredsrelaterede livskvalitet kan måles via generiske og sygdomsspecifikke instrumenter, herunder en række PRO-instrumenter. Ofte vil fagudvalget specificere i evalueringsdesignet, hvis patienternes helbredsrelaterede livskvalitet ønskes målt med et specifikt instrument. Hvis dette ikke er tilfældet, bør ansøger afrapportere resultater fra validerede instrumenter i ansøgningen.

Afrapportering af data på helbredsrelateret livskvalitet

Med det i mente, at forskellige instrumenter har forskellige styrker og svagheder, anbefaler Behandlingsrådet ansøger at afrapportere data på patienters helbredsrelaterede livskvalitet ved hjælp af EQ-5D-5L spørgeskemaet, hvis ansøger har disse data. EQ-5D-5L spørgeskemaet består af fem domæner – bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag, angst/depression – hvortil patienten kan svare på en 5-trinsskala fra 'ingen problemer' til 'kan ikke'. Hvis der ikke eksisterer data indsamlet vha. EQ-5D-5L spørgeskemaet, kan ansøger anvende andre generiske instrumenter f.eks. Short Form (SF)-36 eller sygdomsspecifikke spørgeskemaer, der relaterer sig specifikt til den undersøgte population. Der henvises til Behandlingsrådets tekniske bilag vedrørende håndtering af data for helbredsrelateret livskvalitet. For information om håndtering af manglende data for helbredsrelateret livskvalitet, se Faria et al. [10].

6.4.4 Præsentation af resultater på studieniveau

Alle resultater vedrørende Klinisk effekt og sikkerhed, som ansøger med afsæt i evalueringsdesignet vurderer, er relevante for evalueringen, præsenteres på studieniveau. For alle effektmål angives både relevante estimater af effektforskellen mellem intervention og komparator(er) opgjort som absolut og relativ forskel samt fordelingen af udfald i de enkelte studiearme. For dikotome effektmål kan dette f.eks. være henholdsvis relativ risiko og risiko difference samt de observerede hændelsesrater for intervention- og komparatorgruppen. For kontinuerte effektmål kan dette f.eks. være henholdsvis forskel i gennemsnitlig ændring samt gennemsnitlige værdi før og efter igangsættelse af behandling med intervention og komparator. For samtlige resultater angives den anvendte statistiske metode samt et passende usikkerhedsestimat, når dette er muligt.

Det angives ligeledes under hvilket princip analysens populationen er defineret, f.eks. *intention-to-treat* (ITT)²⁰, *complete case* eller *per protocol*²¹, og evt. frafald i intervention- eller komparatorgruppe oplyses.

For data vedrørende sikkerhed angives, når det er muligt, andelen af patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse uanset årsag (*serious adverse event*²²) for intervention- og komparatorgrupperne i alle inkluderede studier.

6.4.5 Analyse af Klinisk effekt og sikkerhed

Ansøger skal i ansøgningen præsentere statistiske analyser, der kortlægger interventionens effekt sammenlignet med komparator for alle de effektmål, hvor dette er muligt. For effektmål, hvor dette ikke er muligt, f.eks. hvis data for det specificerede effektmål ikke findes, skal ansøger indsende det forhåndenværende data, der i størst muligt omfang svarer til det efterspurgt.

Kilder til brug i den sammenlignende analyse skal identificeres jf. søgestrategien i evalueringsdesignet og alle kilder skal være præsenteret i overensstemmelse med afsnit 6.4.4. I tilfælde, hvor der anvendes upubliceret data, skal dette tydeligt fremgå: Der skal redegøres for, hvorfor det er nødvendigt, og ansøger skal sikre, at de(t) bagvedliggende studie(r) er behørigt beskrevet.

²⁰ *Intention-to-treat* analyser tager afsæt i data fra samtlige patienter, der er randomiseret til interventionen eller komparator, uanset om behandlingen er igangsat eller ej.

²¹ *Per protocol* er en præ-specificeret analyse, der ofte udføres på f.eks. en mindre del af de inkluderede patienter, som har fulgt studieprotokollen. Disse patienter har ofte særlige karakteristika.

²² En hændelse eller en bivirkning, som resulterer i død, er livstruende, medfører indlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises den komplette definition fra International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use).

For alle statistiske beregninger gælder det, at ansøger skal benytte validerede metoder, som er passende ift. datagrundlaget og ift. vurdering af klinisk effekt, samt at den anvendte fremgangsmåde er klart beskrevet.

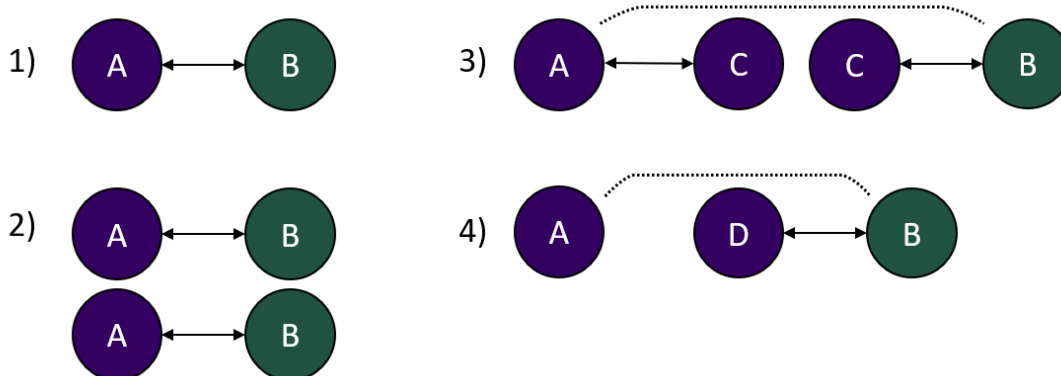
Afhængigt af datagrundlaget kan der anvendes forskellige analyser for forskellige effektmål. I alle tilfælde bør ansøger tydeligt angive den anvendte analysepopulation fra hvert studie (i prioriteret rækkefølge: ITT og *per-protocol*) samt den anvendte statistiske metode.

Ansøger bør ikke tage afsæt i *post hoc*-analyser. I tilfælde, hvor dette ikke kan undgås, f.eks. i henhold til efterlevelse af evalueringsdesignet, eller hvor analysen præsenteres som supplerende evidens, skal dette tydeligt fremgå. Analysens rationale og resultater bør opsummeres overfor tilsvarende resultater fra ITT- og/eller *per-protocol*-analyser.

Ansøger skal angive resultater fra den sammenlignende analyse af dikotome effektmål både som 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*). Ansøger skal opgive effektforskelle for kontinuerede effektmål som absolutte værdier, f.eks. forskel i gennemsnit eller, hvis nødvendigt, *standardized mean difference* (SMD)²³. I alle tilfælde skal effektestimater ledsages af relevante usikkerhedsestimater.

6.4.5.1 Direkte sammenligninger

Hvis interventionen i et enkeltstående studie er sammenlignet direkte med den specificerede komparator (*head-to-head*), kan effektestimaterne fra denne sammenligning anvendes uden yderligere bearbejdning (eksempel nr. 1 i Figur 5). Ansøger kan i givet fald se helt bort fra afsnit 6.4.5.2, 6.4.5.3 og 6.4.5.4 nedenfor. I givet fald vil præsentationen af resultater på studieniveau jf. afsnit 6.4.4 være tilstrækkeligt.



Figur 5 - Scenarier for de typer af datagrundlag der kan ligge til grund for sammenligningen af klinisk effekt mellem intervention (A) og den i evalueringsdesignet specificerede komparator (B). Pile illustrer direkte sammenlignende studier. Stiplede linjer markerer den ønskede sammenligning (altid A versus B). 1) Der eksisterer ét direkte sammenlignende studie – resultater fra denne direkte sammenligning mellem A og B kan anvendes uden yderligere bearbejdning. 2) Der eksisterer flere direkte sammenlignende studier mellem A og B – resultaterne fra disse kan aggregeres i en parvis metaanalyse. 3) Der eksisterer ikke et direkte sammenlignende studie mellem A og B, men begge er sammenlignet med et intermediært alternativ (C) – der kan foretages en justeret indirekte sammenligning. Der kan være flere intermediære alternativer eller flere parvise sammenligning. Her vil det i udgangspunktet være relevant at foretage en netværksmetaanalyse. 4) Der eksisterer ikke et direkte

²³ Typisk ved anvendelse af metaanalyser, f.eks. når der på tværs af inkluderede studier er anvendt forskellige psykometriske test til evaluering af den samme effekt. Når det er muligt, foretrækker Behandlingsrådet, at resultater opgøres i de oprindelige enheder, da dette ofte er mest intuitivt fra et klinisk perspektiv. Dette skal dog afvejes mod metodologiske udfordringer, herunder heterogenitet.

sammenlignende studie mellem A og B (i dette tilfælde er A undersøgt i et single-arm design) og A og B kan ikke sammenkædes via et netværk – der kan foretages en MAIC-, STC- eller en naiv sammenligning. MAIC: Matching-adjusted indirect comparison, STC: Simulated treatment comparison.

Foreligger der mere end ét direkte sammenlignende studie, bør resultaterne fra disse aggregeres i en parvis metaanalyse (eksempel nr. 2 i Figur 5), hvis forudsætningerne herfor er opfyldt. Findes der en eksisterende metaanalyse, hvori PICO er tilsvarende evalueringsdesignet, kan denne anvendes og indsendes som bilag til ansøgningen.

Ansøger skal i ansøgningen redegøre for, at studierne er tilstrækkeligt sammenlignelige til at indgå i en metaanalyse. Desuden skal ansøger, når metaanalyser udføres, beskrive eller henvise til en beskrivelse af den statistiske fremgangsmåde i en detaljeringsgrad, som tillader, at analysen kan reproducere. Ansøger skal desuden foretage følsomhedsanalyser i det omfang, ansøger vurderer det relevant, samt undersøge og beskrive årsager til heterogenitet. Effektestimater fremkommet på baggrund af parvise metaanalyser skal præsenteres i forest plots.

Der henvises i øvrigt til Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [11].

6.4.5.2 Indirekte sammenligninger

I tilfælde, hvor der *ikke* eksisterer direkte sammenlignende studier mellem interventionen og den i evalueringsdesignet specificerede komparator, skal ansøger syntetisere evidens ved brug af indirekte sammenlignende metoder, hvis dette er muligt. Dette forudsætter, at der i litteratursøgningen er identificeret studier, som via et netværk forbinder interventionen med den relevante komparator (eksempel nr. 3 i Figur 5). Relevante statistiske metoder inkluderer justerede parvise indirekte sammenligninger, Bucher's metode [12] og netværksmetaanalyser.

Behandlingsrådet henviser til [EUnetHTAs retningslinjer](#) på området samt [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#) og bemærker, at den anvendte metodik med tilhørende antagelser og forudsætninger bør beskrives klart i ansøgningen.

I tilfælde, hvor der anvendes netværksmetaanalyser i ansøgningen, anbefales det, at netværket begrænses til kun at inkludere de sammenligninger, som er nødvendige for at tilvejebringe effektestimater for interventionen over for den specificerede komparator. Tiltroen til effektestimater vil jf. GRADE som udgangspunkt være svækket, når disse er baseret på indirekte sammenligninger. Dette er især gældende, hvis der kun foreligger et enkelt studie for hver direkte sammenligning i netværket eller hvis netværket inkluderer mere end ét intermedieret alternativ.

I særlige tilfælde kan det være relevant at inddrage estimater baseret på netværksanalyser, selv hvor der foreligger et eller flere direkte sammenlignende studier, hvis det vurderes, at dette giver et mere retvisende billede af sundhedsteknologiens effekt og sikkerhed.

6.4.5.3 Populations-justerede indirekte sammenligninger

Der kan være tilfælde, hvor der ikke eksisterer et sammenhængende evidensnetværk, der forbinder interventionen med komparator, f.eks. hvor interventionen kun er undersøgt i et eller flere *single-arm*-studier (eksempel nr. 4 i Figur 5). Har ansøger adgang til individuelle patientdata (typisk for den undersøgte intervention), kan der anvendes metoder såsom *matched-adjusted indirect comparison* (MAIC) eller *simulated treatment comparison* (STC) (se [13] for uddybning), hvis forudsætningerne for sådanne analyser er opfyldt.

Behandlingsrådet accepterer kun denne type af analyser i tilfælde, hvor der ikke eksisterer et sammenhængende netværk af evidens, der forbinder intervention og komparator, eller hvor forudsætningerne for at foretage en sådan analyse ikke er til stede. Er sidstnævnte tilfældet bør ansøger

redegøre for, at muligheden er afsøgt, og argumentere for, at det ikke er muligt at foretage en indirekte sammenlignende analyse, jf. afsnit 6.4.5.2.

For yderligere information henvises der til NICE DSU *technical support document* 18 [13] samt Philippon et al. 2018 [14], der opsummerer samme rapport.

6.4.5.4 Naive sammenligninger og observationelle data

Ujusterede indirekte sammenligninger (naive sammenligninger), f.eks. mellem data fra to single-arm-studier, kan indsendes, hvis de nødvendige betingelser for at foretage egentlige statistiske analyser jf. de tre ovenstående afsnit ikke er opfyldt. På samme vis kan der foretages naive sammenligninger med 'real world data' (f.eks. kohortestudier, registerdata mhp. etablering af "historisk kontrol/benchmark") i de situationer, hvor der ikke eksisterer et bedre sammenligningsgrundlag.

Behandlingsrådet er opmærksom på, at det for visse typer af teknologier ikke er plausibelt, muligt eller etisk forsvarligt at gennemføre RCT'er, og særligt vil det ofte ikke være muligt at blinde deltagere og/eller personale. I sådanne tilfælde kan observationelt data være en vigtig kilde i evalueringen af Klinisk effekt og sikkerhed. Dog bemærker Behandlingsrådet, at naive sammenligninger som eneste grundlag for analysen af klinisk effekt ofte vil være utilstrækkeligt. Dette afgøres ud fra en helhedsvurdering fra sag til sag og afhænger både af kvaliteten af det observationelle datagrundlag, de risici, der er forbundet med anvendelse af teknologien, samt alvorligheden af den tilstand, der behandles og tilstedeværelsen af alternative behandlingsmuligheder.

Når observationelt data anvendes, skal det altid ledsages af en grundig diskussion af risiko for bias, herunder *confounders*, selektionsbias mv. De anvendte statistiske metoder beskrives entydigt og detaljeret.

6.4.6 Opsummering af resultater af den sammenlignende analyse af klinisk effekt

I tillæg til en kort opsummering af de væsentligste resultater fra den sammenlignende analyse af klinisk effekt angives resultaterne på tabelform jf. ansøgningsskabelonen (én tabel pr. klinisk spørgsmål).

6.5 Patientperspektivet

Fagudvalget angiver i evalueringsdesignet, hvordan Patientperspektivet skal inkluderes i evalueringen af den undersøgte sundhedsteknologi. I afdækningen af Patientperspektivet bør ansøger tage udgangspunkt i dét, der er blevet identificeret som relevant i evalueringsdesignet. Der kan forekomme situationer, hvor den kliniske effekt ikke vil være tilstrækkelig til at vise den fulde påvirkning for patienten, hvorfor det kan være relevant at afdække andre dele af Patientperspektivet. Dette kunne f.eks. opstå ved flytning af behandling fra sygehus til eget hjem, hvor den kliniske effekt er at undgå infektioner, men hvor patienterne forventeligt også ville have en holdning til denne flytning (f.eks. som følge af ændret fornemmelse af tryk, bekvemmelighed, *empowerment* mv.).

Ansøger forventes at fremsætte relevant information om Patientperspektivet ift. sundhedsteknologien. Patientperspektivet kan både bestå af patienters konkrete oplevelser og erfaringer med teknologien og af mere generaliseret viden om patientforhold, men også præferencer eller forventninger til teknologiens karakteristika. Behandlingsrådet foretrækker, at der kan præsenteres evidens vedrørende Patientperspektivet fra patienter, som har konkrete erfaringer med den relevante teknologi. Mangler der evidens baseret på konkrete patienterfaringer, kan det dog være relevant at beskrive Patientperspektivet ud fra generelle betragtninger om teknologiens karakteristika. Et eksempel herpå kunne være en

generel betragtning om, at patienter alt andet lige foretrækker en lille insulinpumpe fremfor en stor, hvorved ansøger med en mindre insulinpumpe end komparator kan udlede, at deres vil være at foretrække på baggrund af dette aspekt.

Patientperspektivet skal tage udgangspunkt i sundhedsteknologiens påvirkning af patienten, men kan herunder inkludere adskillige aspekter, f.eks. sociale forhold såsom familie- og arbejdsliv eller individuelle forhold hos patienten, såsom tilfredshed eller stigmatisering. Økonomiske forhold eller kommunikative forhold, herunder påvirkning af relationen mellem patient og sundhedsprofessionelle kan ligeledes være væsentlige. Derudover kan etiske forhold og problemstillinger overvejes, f.eks. om sundhedsteknologien påvirker patientens selvbestemmelse. I tillæg hertil kan det være relevant at beskrive tilgængeligheden af sundhedsteknologien. Dette kan f.eks. vedrøre, om begrænsninger, såsom blindhed, demens eller immobilitet, gør, at teknologien har en begrænset eller øget anvendelse inden for patientgrupper. Dette kan give anledning til uhensigtsmæssig ulige adgang til sundhedsydelser og, på et overordnet plan, øget eller mindsket ulighed i sundhed.

6.5.2 Opsummering af evidens vedrørende Patientperspektivet

Ansøger skal jf. evalueringsdesignet fremsende en opsummering af oplevelser og erfaringer, som patienter måtte have med sundhedsteknologien, samt redegøre for det metodemæssige grundlag og den kontekst, som fundene er opstået i. Patienters oplevelser og præferencer med en sundhedsteknologi bør inkluderes i opsummeringen desuagtet dataenes oprindelse. Til afrapporteringen af den foreliggende viden om patienters oplevelser og præferencer i relation til den undersøgte sundhedsteknologi kan ansøgningsskabelonen anvendes, hvori ansøger skal angive fundene på et aggregeret niveau. Med udgangspunkt i ansøgers opsummering af de foreliggende data, foretager fagudvalget en kvalitets- og effektvurdering af materialet.

I udgangspunktet forventes det ikke, at der foretages indsamling af empiri i forbindelse med udarbejdelsen af ansøgninger til Behandlingsrådet.

6.6 Organisatoriske implikationer

Detaljeringsgraden af redegørelsen for de Organisatoriske implikationer ved sundhedsteknologien betinges af den undersøgte sundhedsteknologis karakteristika. Derfor er det ikke muligt at angive én fremgangsmåde, der skal følges i forbindelse med afdækning af dette aspekt. På samme måde er det ikke muligt at angive, hvor omfattende redegørelsen skal være, for at Behandlingsrådet kan træffe en anbefaling, da det kan være væsentligt forskelligt for de forskellige typer af sundhedsteknologier, der ligger inden for Behandlingsrådets genstandsfelt. Fagudvalget angiver i evalueringsdesignet, om og hvordan ansøger skal redegøre for de Organisatoriske implikationer.

Dette afsnit skal læses i sammenhæng med ansøgningsskabelonen, der indeholder en uddybende beskrivelse af de punkter, ansøger potentielt skal afdække med sin redegørelse. De inkluderede punkter er dog ikke nødvendigvis dækkende i forhold til den undersøgte teknologi; det betinges af dens karakteristika og konteksten. I tillæg til punkterne i ansøgningsskabelonen kan fagudvalget i evalueringsdesignet tilføje yderligere implementerings- og organisationsaspekter, der er relevante at få belyst i forhold til den undersøgte sundhedsteknologi. Der kan også være sundhedsteknologier, hvis (nye) anvendelse/udfasning forventeligt ikke har væsentlige Organisatoriske implikationer.

Det kan f.eks. være tilfældet, hvis sundhedsteknologien erstatter en eksisterende teknologi, men hvor alle arbejdsgange omkring brugen af teknologien er uændrede, herunder f.eks. indkøb af utensilier, oplæring i brug, anvendelse, afskaffelse af teknologien mv. Hvis fagudvalget vurderer, at

anvendelse/udfasning af teknologien ikke har nogen Organisatoriske implikationer, vil dette ses reflekteret i evalueringsdesignet.

I redegørelsen for de Organisatoriske implikationer forventes ansøger at beskrive det datagrundlag, der ligger til grund for denne. Dette gælder også, hvis redegørelsen beror på ansøgers kvalificerede antagelser, og der ikke haves empiri til understøttelse af disse.

6.6.1 Organisationsbeskrivelse og anvendelse/udfasning

Hvis fagudvalget vurderer, at sundhedsteknologien forventeligt har Organisatoriske implikationer, skal ansøger beskrive de organisatoriske forhold, sundhedsteknologien (forventeligt) anvendes under. Heri ligger det implicit, at beskrivelsen relaterer sig til, hvordan teknologien forventes anvendt under danske forhold. Formålet er at give Behandlingsrådet indblik i konteksten for teknologiens anvendelse, samt at identificere, hvordan de organisatoriske forhold påvirkes, hvis teknologien anvendes eller udfases. På samme måde er det relevant at identificere organisatoriske forhold, der er nødvendige, for at teknologien kan anvendes eller udfases succesfuldt.

Organisationsbeskrivelsen kan også bruges til at tydeliggøre, om der er områder, som kan udelades fra videre beskrivelse af de anvendelses-/udfasningsmæssige implikationer ved sundhedsteknologien.

Beskrivelsen af organisationen og eventuelle forhold vedrørende anvendelse eller udfasning af sundhedsteknologien danner også grundlag for den Sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen (se afsnit 6.7). Informationer om anvendelse (herunder eventuel implementering, indkøb, ressourcetræk ved personale, kompetencekrav til personale, påvirkning af forbrug af andre materialer, udfasning mv.) af sundhedsteknologien er rammesættende for omkostningskomponenterne, der skal inkluderes og værdisættes.

I forbindelse med udarbejdelsen af organisationsbeskrivelsen skal ansøger beskrive organisationen på et generelt 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 sygehus²⁴. Organisationsbeskrivelsen skal afdække de generelle karakteristika, der kendetegner den situation, hvor sundhedsteknologien anvendes.

Ansøger skal i forbindelse med sin organisationsbeskrivelse forholde sig til punkterne²⁵ beskrevet i ansøgningsskabelonen og afrapportere forholdene for de punkter, der er relevante for den undersøgte sundhedsteknologi. I tillæg kan fagudvalget i evalueringsdesignet specificere yderligere punkter, som ansøger skal forholde sig til. Hvis ansøger selv identificerer områder, der er vigtige for forståelsen af, hvordan sundhedsteknologien interagerer med den omkringværende organisation og påvirker det videre patientforløb, kan disse også rapporteres her (jf. ansøgningsskabelonen).

Ansøger opfordres til at illustrere arbejdsprocesser/behandling med og uden den undersøgte sundhedsteknologi, hvis ansøger vurderer, at dette fremmer forståelsen for, hvordan sundhedsteknologien påvirker organisationen i praksis. Disse kan f.eks. anvendes til at give et overblik over hvilke

²⁴ Medmindre der forventeligt kun vil kunne være ét sted, hvor det er relevant at anvende eller udfase den undersøgte sundhedsteknologi, såsom på en højspecialiseret sygehusafdeling, hvor lokale forhold er betingende for succesfuld anvendelse/udfasning.

²⁵ Herunder krav til de fysiske rammer for anvendelse af sundhedsteknologien, i hvor høj grad anvendelsen af teknologien sker på tværs af behandlingsniveau og -grupper, om anvendelse af teknologien påkræver et bestemt kvalifikationsniveau ved brugere mv. Punkterne i organisationsbeskrivelsen er uddybet i ansøgningsskabelonen.

personalegrupper, der engageres hvornår i anvendelsen af sundhedsteknologien, samt hvordan patientflow eventuelt påvirkes.

Med udgangspunkt i den udarbejdede organisationsbeskrivelse, skal ansøger beskrive de potentielle konsekvenser af anvendelse/udfasning af den undersøgte sundhedsteknologi i forhold til en række punkter beskrevet i ansøgningsskabelonen²⁶. Dette inkluderer blandt andet faktorer, der evt. kan påvirke patientsikkerheden.

Disse punkter kan suppleres af ekstra komponenter beskrevet af fagudvalget i evalueringsdesignet. Hvis ansøger selv identificerer områder, der er vigtige for processen omkring anvendelse/udfasning af sundhedsteknologien, kan disse også beskrives i denne forbindelse.

6.6.2 Information om organisatoriske forhold i kliniske studier

Hvis fagudvalget har vurderet, at sundhedsteknologien forventeligt har Organisatoriske implikationer, bør ansøger afsøge, om der er relevante informationer i forhold til de Organisatoriske implikationer ved den undersøgte sundhedsteknologi i de studier, der er anvendt til evaluering af den kliniske effekt og sikkerhed af teknologien (jf. afsnit 6.4)²⁷.

I denne forbindelse bør ansøger overveje, i hvor høj grad de organisatoriske forhold i de kliniske studier afspejler det, der vil kunne forventes af den danske kontekst med henblik på organisation og anvendelse/udfasning af teknologien. Her er det bl.a. relevant for ansøger at identificere, hvis der ses væsentligt forskellige forhold i organisationen beskrevet for de kliniske studier og den forventede praksisnære organisation omkring sundhedsteknologien i dansk kontekst. Det kan f.eks. være, hvis sundhedsteknologien er blevet anvendt af anæstesilæger i de kliniske studier, mens ansøger ved, at teknologien forventeligt vil blive anvendt af anæstesisygeplejersker i dansk praksis. Dette betyder, at studier ikke altid til fulde reflekterer de organisatoriske forhold og arbejdsflow, som der kan forventes i danske forhold, hvilket bl.a. har betydning for de (sundheds)økonomiske implikationer af at implementere sundhedsteknologien (jf. afsnit 6.7). På samme måde er det også relevant for ansøger at overveje, om der er særlige hensyn, der skal tages, i forhold til at opskalere forholdene, der ses i de kliniske studier, til en mere udbredt anvendelse af sundhedsteknologien.

6.7 Sundhedsøkonomi

Grundet Behandlingsrådets brede genstandsfelt, er det ikke muligt at standardisere tilgangen til den sundhedsøkonomiske analyse. Analysen skal dog ligge inden for de overordnede metodiske rammer, der er beskrevet i 5.5. Dette afsnit samt de tekniske bilag indeholder de metodiske tilgange, der kan bruges i de Sundhedsøkonomiske analyser.

Disse krav betinges af sundhedsteknologien, der evalueres og kan have betydning for omfanget af analysen. Derfor skal ansøger heller ikke anvende alle metoder, der er beskrevet i dette afsnit, men kun de metoder, der er relevant for den aktuelle evalueringssituation. Ansøger kan i udarbejdelsen af den Sundhedsøkonomiske analyse få sparring af Behandlingsrådets sekretariat med henblik på at udarbejde den mest hensigtsmæssige analyse.

²⁶ Punkterne er identificeret med udgangspunkt i Leavitts udvidede organisationsmodel og inkluderer bl.a. behov for opgaveflytning, risiko for opgaveglidning, behov for oplæring, forventede brugerkrav mv. Hvad disse indebærer, er uddybet i ansøgningsskabelonen. Hvis ansøger vurderer, at det kan være en hjælp, kan ansøger tage udgangspunkt i f.eks. Leavitts modificerede organisationsmodel til afdækning af de organisatoriske forhold, som sundhedsteknologien forventes anvendt under/udfasning fra, og den efterfølgende analyse af, hvordan implementering/udfasning af sundhedsteknologien potentielt påvirker organisationen.

²⁷ Behandlingsrådet er bevidst om, informationer om de organisatoriske forhold i kliniske studier ofte er begrænsede, men tilskynder ansøger til i videst muligt omfang at afrapportere de informationer, der er til rådighed.

Afrapporteringen af den Sundhedsøkonomiske analyse skal ske i henhold til ansøgningsskabelonen. Her skal ansøger redegøre for metoder, antagelser, forudsætninger og inkluderet data, der er anvendt i analysen, samt kildehenvisninger. Dette muliggør, at de forskellige trin i den Sundhedsøkonomiske analyse er lette at følge, og at analysen kan foretages igen med alternative forudsætninger og antagelser, hvis fagudvalget eller Rådet finder det relevant.

6.7.1 Præsentation og diskussion af resultater

De overordnede resultater, antagelser og usikkerheder forbundet med den Sundhedsøkonomiske analyse skal opsummeres og diskuteres af ansøger (jf. ansøgningsskabelonen).

For omkostningsanalyser skal resultaterne præsenteres, så de giver overblik over, hvordan de forskellige omkostninger fordeler sig per patient for den undersøgte sundhedsteknologi og dens komparatorer over den tidshorisont, som er bestemt i evalueringsdesignet. De inkrementelle omkostninger per patient i forhold til komparator(erne) skal præsenteres særskilt.

For fulde Sundhedsøkonomiske analyser skal omkostninger og effekter vedrørende den undersøgte teknologi og dens komparator(er) afrapporteres særskilt over den tidshorisont, som er bestemt i evalueringsdesignet. Ydermere, afrapporteres den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio eller dominans/udvidet dominans, hvis der er henholdsvis en eller flere komparatorer.

6.7.2 Budgetkonsekvensanalyse

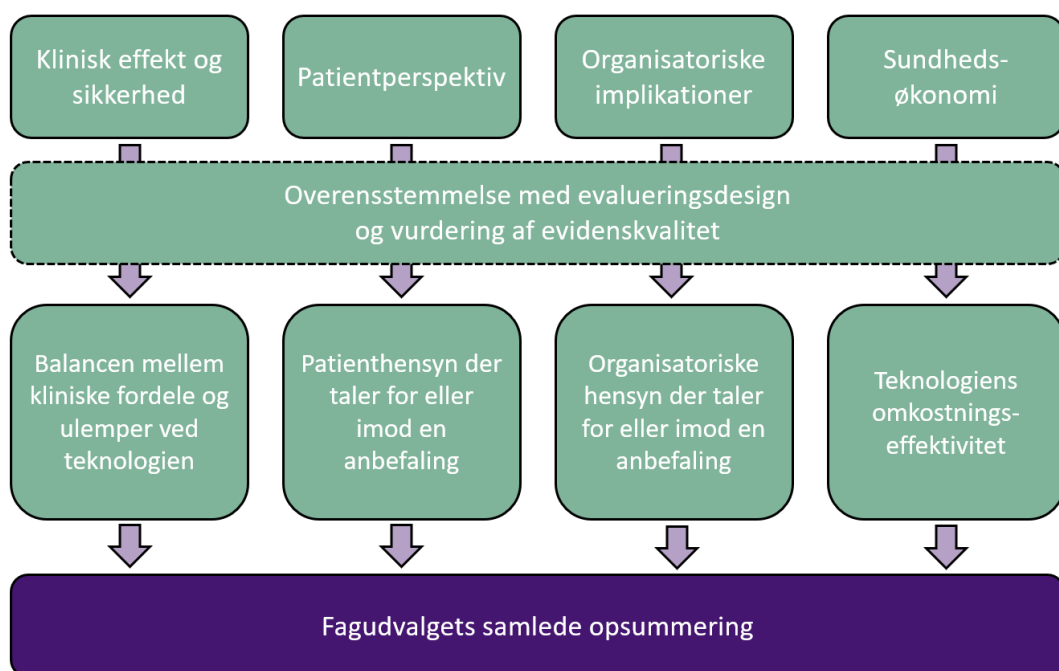
Budgetkonsekvenserne skal angives separat for hvert af de fem år. Analysen udgøres af estimater for blandt andet forventet markedsoptag af den undersøgte sundhedsteknologi, samt prævalens og incidens af patientpopulationen som forventes behandlet.

Budgetkonsekvensanalysen og de bagvedliggende estimater, antagelser, følsomhedsberegninger mv. inkluderes i ansøgningen som bilag (se det tekniske bilag om omkostningsopgørelse for uddybning af, hvordan budgetkonsekvensanalysen skal udføres).

7 Fagudvalgets evalueringsrapport

Den indsendte ansøgning danner grundlag for fagudvalgets evalueringsrapport. Fagudvalget udarbejder evalueringsrapporten hvori de forholder sig til det indsendte ansøgningsmateriale, men kan også supplere datamaterialet i ansøgningen med afsæt i deres kliniske erfaring, kendskab til evidens på området og eventuelle supplerende analyser foretaget af Behandlingsrådets sekretariat. Fagudvalgets evaluering af det indsendte materiale tager udgangspunkt i det evalueringsdesign, som er fremsat for den undersøgte sundhedsteknologi.

Fagudvalget vurderer ydermere, om hver af de fire perspektiver, Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, organisatoriske forhold og den Sundhedsøkonomiske analyse, er tilstrækkeligt afdækket i ansøgningen. Eftersom evalueringsdesignet udarbejdes med udgangspunkt i den enkelte sundhedsteknologis kerneeffekt og kontekst, er det ikke muligt at standardisere afvejning af perspektiverne på tværs af Behandlingsrådets brede genstandsfelt.



Figur 6 - Procesoverblik for fagudvalgets udarbejdelse af en samlet opsummering af evalueringen.

I gennemgangen af ansøgningens resultater vedrørende Klinisk effekt og sikkerhed forholder fagudvalget sig eksplicit til, om observerede effektforskelle er at betragte som værende klinisk relevante. Dette forudsætter, at fagudvalget italesætter mindste klinisk relevante forskelle for hvert af de afrapporterede effektmål.

Når det er muligt, kan fagudvalget allerede på forhånd (i evalueringsdesignet) specificere de mindste klinisk relevante forskelle, men der kan være situationer, hvor det f.eks. vurderes, at de mindste klinisk relevante forskelles indbyrdes afhængighed fordrer, at disse først fastsættes i evalueringsrapporten. De anvendte mindste klinisk relevante forskelle benyttes igen i relation til fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet jf. GRADE.

I kvalitetsvurderingen af det indsendte materiale tager fagudvalget udgangspunkt i de instrumenter, der er angivet i Tabel 4.

Tabel 4 - Værktøjer til kvalitetsvurdering af evidens.

Sekundær kilder	Evidensgrundlag	Værktøjer til kvalitetsvurdering	
	Systematiske oversigtartikler (Systematic Reviews)	AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) [15]	
	Guidelines / eksisterende HTA-rapporter	AGREE-II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument). Der henvises desuden til afsnit 5.6.1 [16]	
Primærlitteratur	Evidensgrundlag	Risk of bias	Evidenskvalitet
	Randomiserede studier	RoB version 2 (Cochrane Risk of Bias tool version 2) [17]	GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [6]
	Observationelle studier af interventioner	ROBINS-I (Risk of Bias In Non-randomized Studies of interventions) [18]	
	Studier af diagnostisk præcision	QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) [19]	
	Evidensgrundlag	Metodisk kvalitet	Kvalitet af kvalitativ evidens syntese
	Kvalitative studier	CASP (Critical Appraisal Skills Programme) qualitative studies checklist [20]	GRADE-CERQual (Confidence in the Evidence from Reviews of qualitative research) [21]
	Evidensgrundlag	Metodisk kvalitet	
	Tværsnitstudier	AXIS (Appraisal tool for Cross-sectional studies) [22]	
	Mixed methods studier	MMAT (Mixed Methods Appraisal Tool) [23]	
	Sundhedsøkonomiske studier	CHEC (Consensus on Health Economic Criteria) [24]	

I evalueringsrapportens opsummering sammenholder fagudvalget de væsentligste fund vedrørende Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer, den Sundhedsøkonomiske analyse samt den samlede evidenskvalitet af datamaterialet. På baggrund af dette udarbejder fagudvalget en samlet vurdering af teknologien (jf. Figur 6). Fagudvalgets evalueringsrapport videregives til Rådet, som træffer den endelige beslutning vedrørende anbefaling.

8

Rådets anbefalinger

Rådets anbefaling tager udgangspunkt i fagudvalgets evalueringsrapport. Anbefalingen beror på en sammenholdning af de fire perspektiver og Rådets samt fagudvalgets overvejelser omkring disse. Anbefalingerne udformes altid med en angivelse af den konkrete patient/målpopulation (i udgangspunktet svarende til PICO-populationen) samt, hvor det er relevant, den kliniske kontekst, hvori anbefalingerne gælder. Rådets opsummerer altid de faktorer, der er udslagsgivende for udfaldet af anbefalingen.

I de nedenstående afsnit angives de mulige endelige udfald af Behandlingsrådets evalueringer:

8.1.1 Teknologien anbefales

Anvendes, når der er tilstrækkelig evidens og viden til at konkludere, at sundhedsteknologien samlet set:

- som minimum kan betragtes som klinisk ækvivalent til komparator(er) (for hele eller dele af målgruppen eller for sundhedsvæsenet som helhed) og er omkostningsreducerende eller omkostningsneutral, eller
- er bedre end komparator for så vidt angår klinisk effekt (for hele eller dele af målgruppen eller for sundhedsvæsenet som helhed) og er omkostningsreducerende, omkostningsneutral eller anses som omkostningseffektiv.

Rådet inddrager desuden i beslutningen overvejelser om, hvorvidt der er patient- eller organisatoriske hensyn, der taler for eller imod anbefaling.

8.1.2 Teknologien anbefales til vidensopsamling

Anvendes, når evidensgrundlaget er utilstrækkeligt til at foretage en anbefaling, men at de forhåndenværende resultater er lovende. Der kan være i tilfælde, hvor data indikerer:

- at teknologien potentielt er *væsentligt* bedre end eksisterende alternativer (f.eks. hvis teknologien fremstår væsentligt overlegen overfor komparator på en række effektparametre, men der mangler centrale data vedrørende sikkerhed eller omkostningseffektivitet), eller
- at teknologien potentielt er *meget* omkostningseffektiv sammenlignet med eksisterende alternativer (f.eks. hvis teknologien fremstår meget omkostningseffektivt, men der er utilstrækkelig evidens for, at den er lige så effektiv eller sikker som komparator).

I fravær af ovenstående, dvs. når det *ikke* er sandsynligt, at teknologien potentielt er væsentligt bedre eller meget mere omkostningseffektiv end komparator, anbefales anvendelse af teknologien ikke (afsnit 8.1.3).

I disse tilfælde kan virksomheden stadig på eget initiativ indsamle data, som styrker beslutningsgrundlaget, og genansøge med afsæt i den nye evidens.

Rådet kvalificerer altid denne type af anbefaling yderligere, f.eks.:

- Det anbefales, at teknologien *ikke* anvendes yderligere, inden resultaterne af den forestående vidensopsamling forelægges.

- Det anbefales, at teknologien forsat anvendes, indtil Behandlingsrådet, med afsæt i vidensopsamlingen, revurderer anbefalingen.
- På det forhåndenværende datagrundlag er der hverken basis for at anbefale eller fraråde anvendelse af teknologien, mens vidensopsamlingen pågår (*status quo*).

8.1.3 Teknologien anbefales ikke

Denne mulighed anvendes, når kriterierne for at anbefale anvendelse eller for at anbefale vidensopsamling jf. afsnit (8.1.1 og 8.1.2) ikke er opfyldt.

Dvs. når evidensgrundlaget anses som tilstrækkeligt, men:

- den forhåndenværende evidens tilsiger, at den undersøgte teknologi for så vidt angår klinisk effekt, er ringere end komparator, eller
- den forhåndenværende evidens tilsiger, at den undersøgte teknologi ikke er omkostningseffektiv.

Eller i tilfælde hvor evidensgrundlaget er utilstrækkeligt og hvor forhåndenværende data ikke behørigt sandsynliggør:

- at teknologien ved vidensopsamling kunne vise sig at være væsentligt bedre for så vidt angår klinisk effekt, eller
- at teknologien ved vidensopsamling kunne vise sig at være meget omkostningseffektiv

Rådet inddrager desuden i beslutningen overvejelser om, hvorvidt der er patient- eller organisatoriske hensyn, der taler for eller imod anbefaling.

9 Versionslogbog

Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
2.0	04-07-2023	Omstrukturering af metodevejledningens afsnit. Ændring i PICO-specifikationen, budgetkonsekvensanalyse, samt tilpasning af afsnit vedr. patientperspektivet og organisatoriske implikationer.
1.2	31-01-2023	Operationalisering af produktkategorier Krav om omkostningsneutralitet udgår Præcisering ift. kerneeffekt
1.1	09-07-2021	Tilrettet opsætning af dokument samt mindre korrrekturertelser (ingen indholdsmæssige ændringer).
1.0	03-06-2021 16-04-2021	Godkendt af Behandlingsrådet Sendt i høring

10 Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Metodehåndbog for Medicinsk teknologivurdering. [cited 2023 Mar 27].
2. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler.
3. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde Version 1.1.
4. Sundhedsstyrelsen. Metodehåndbogen - Model for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer [Internet]. København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering; 2018 [cited 2022 Jun 3]. Available from: <http://www.sst.dk>
5. EUnetHTA. EUnetHTA JA2 WP8 DELIVERABLE HTA Core Model. 2015;2.
6. NIPH. Guidelines for the submission of documentation for single technology assessments (STAs) of medical devices and diagnostic interventions. 2021 [cited 2023 Mar 27].
7. GRADE working group. GRADE Handbook. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. 2015. p. 1–57.
8. Sundhedsstyrelsen. Metodehåndbogen - Model for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. 2018.
9. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. Chapter 4: Searching for and selecting studies. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2021;
10. Faria R, Gomes M, Epstein D, White IR. A Guide to Handling Missing Data in Cost-Effectiveness Analysis Conducted Within Randomised Controlled Trials. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(12):1157–70.
11. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 6.2, current) [Internet]. Higgins JP, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2021 [cited 2021 Oct 11]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91.
13. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016.
14. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Medical Decision Making*. 2018;38(2):200–11.
15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
16. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med (Baltim)*. 2010;51(5):421–4.
17. Cochrane Methods. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. 2011;(August).
18. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)*. 2016;355:4–10.

19. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*. 2011.
20. CASP Checklists - Critical Appraisal Skills Programme [Internet]. [cited 2023 Mar 27]. Available from: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
21. Lewin S, Booth A, Glenton C, Munthe-Kaas H, Rashidian A, Wainwright M, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: Introduction to the series. *Implementation Science*. 2018;13(Suppl 1):1–10.
22. Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Appraisal tool for Cross-Sectional Studies (AXIS). *BMJ Open*. 2016;6(12):1–7.
23. Hong QN, Pluye P, Fàbregues S, Bartlett G, Boardman F, Cargo M, et al. Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT). 2018.
24. Evers S, Goossens E, André A, Ament A, Banta D, Buxton M, et al. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations:consensus on health economic criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005 [cited 2023 Mar 27];21(2):240–5.

© Behandlingsrådet, 2023.

Udgivelsen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

www.behandlingsraadet.dk

Niels Jernes Vej 6a, 9220 Aalborg Ø

Versionsnummer: 2.0

Sprog: Dansk

Udgivet af Behandlingsrådet, d. 4. juli 2023

Behandlings rådet