



Analysedesign vedrørende kunstig intelligens (AI) som beslutningsstøtte ved koloskopiske undersøgelser til diagnosticering af neoplastisk sygdom

Behandlingsrådet

Om Behandlingsrådets analysedesign

Analysedesignet er udarbejdet af fagudvalget med bistand fra sekretariatet og bliver offentliggjort på Behandlingsrådets hjemmeside efter, at Rådet har godkendt det. Analysedesignet indeholder et eller flere analysespørgsmål og repræsenterer Behandlingsrådets overordnede ramme for, hvordan en konkret problemstilling skal analyseres.

Den endelige analyserapport udarbejdes med afsæt i informationerne fra:

- **Analyseforslaget** på baggrund af hvilket, Rådet har bestemt, at den større analyse skal udarbejdes (afsnit 12.2)
- **Analysedesignet** der sætter rammerne for og anviser specifikationer vedrørende den større analyses udarbejdelse
- **Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser og tekniske bilag**, der beskriver og uddyber de metodiske rammer og teknikker som skal/kan anvendes i forbindelse med udarbejdelsen af den større analyse
- **Analyserapportskabelonen** der angiver strukturering af den større analyse og afrapportering af informationerne efterspurgt i analysedesignet
- **Skabelon til budgetkonsekvensanalyse** der indeholder praktisk hjælp til strukturering af budgetkonsekvensanalysen og informationerne efterspurgt i analysedesignet.

Analysedesignet er udarbejdet af Fagudvalget vedrørende kunstig intelligens som beslutningsstøtte ved koloskopiske undersøgelser til diagnosticering af neoplastisk sygdom (se afsnit 10) med udgangspunkt i Behandlingsrådets proceshåndbog og metodevejledning for større analyser. Fagudvalgets kommissorium er tilgængeligt på Behandlingsrådets hjemmeside.

Oplysninger om dokumentet	
Godkendelsesdato:	5. maj 2022
Dokumentnummer:	2843
Versionsnummer:	1.2

INDHOLD

Tabelliste	3
Figurliste	3
1 Begreber og forkortelser	4
2 Formål.....	5
3 Baggrund.....	6
3.1 Koloskopi	6
3.2 Tyk- og endetarmskræft	7
3.3 Kunstig intelligens som beslutningsstøtte	7
4 Analysespecifikation	9
4.1 Analysespørgsmål	9
4.1.1 Specifikationer for intervention og komparator	10
5 Analyse	11
5.1 Klinisk effekt og sikkerhed	11
5.1.1 Undersøgelsesspørgsmål 1	11
5.1.2 Undersøgelsesspørgsmål 2	12
5.1.3 Gennemgang af effektmål	12
5.2 Patientperspektivet	14
5.2.1 Undersøgelsesspørgsmål 3	15
5.3 Organisatoriske implikationer	15
5.3.1 Undersøgelsesspørgsmål 4	15
5.4 Sundhedsøkonomi.....	16
5.4.1 Undersøgelsesspørgsmål 5	17
5.4.2 Undersøgelsesspørgsmål 6	18
6 Søgestrategi	20
6.1 Søgning efter HTA-rapporter	20
6.2 Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser samt primær litteratur	21
7 Evidensens kvalitet	22
8 Øvrige overvejelser	23
9 Referencer	24
10 Fagudvalgets sammensætning.....	26
11 Versionslog	27
12 Bilag	28
12.1 Den større analyses bestanddele	28
12.2 Analyseforslag	28

Tabelliste

Tabel 1 - Eksempler på CAdE-teknologier. Tabellen eksemplificerer en række af de eksisterende CAdE-teknologier på det europæiske marked, der markedsføres som en beslutningsstøtte ved koloskopiske undersøgelser for diagnosticering af neoplastisk sygdom. Tabellen er modificeret og udvidet med afsæt i [15,16] og indeholder desuden eksempler på litteratur (ikke udtømmende).....	8
Tabel 2 - Specifikation af PICOS. Hvis ikke andet er angivet, ønsker fagudvalget data med længst mulig opfølgningstid. Såfremt der findes validerede mindste kliniske relevante forskelle, tager fagudvalget afsæt i det lavest validerede estimat for klinisk relevans.	9
Tabel 3 – Interventioner og komparatorer. Oversigt over produkterne som forventes at udgøre intervention og komparator i den større analyse.	10
Tabel 4 - Rammerne for den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen. Tabellen opsummerer de overordnede metodiske rammer for omkostningseffektivitetsanalysen og budgetkonsekvensanalysen rettet mod CAdE-understøttet koloskopi som beslutningsstøtte ved diagnosticering af neoplastisk sygdom.	16
Tabel 5 - Overblik over eksisterende HTA-rapporter. I forbindelse med litteratursøgningen fra ind- og udland var resultatet, at der på tidspunktet for analyseforslagets godkendelse ikke blev identificeret HTA-rapporter, som kunne indgå i den større analyse af CAdE-understøttet koloskopi til diagnosticering af neoplastisk sygdom.	20
Tabel 6 - Søgeresultaterne vedrørende systematiske reviews og metaanalyser. I forbindelse med søgningen identificerede sekretariatet 135 systematiske reviews og metaanalyser efter doublethåndtering i EndNote.	21

Figurliste

Figur 1. Sammenligningsgrundlaget for interventioner og komparatorer i undersøgelsesspørgsmål 1. I analysen vil fagudvalget sammenligne koloskopi <i>med</i> CAdE-teknologi overfor koloskopi <i>uden</i> CAdE-understøttelse med udgangspunkt i de mulige kompatibilitetsløsninger. Antallet af mulige komparatorer varierer, da CAdE-teknologierne kan tilkobles et forskelligt antal koloskopi-systemer.....	11
Figur 2 - Sammenligningsgrundlaget for interventioner i undersøgelsesspørgsmål 2. I analysen vil fagudvalget sammenligne interventionerne indbyrdes, hvis flere af CAdE-teknologierne ud fra en samlet betragtning af effektmålene for Klinisk effekt og sikkerhed vurderes at være bedre end koloskopi uden CAdE-understøttelse, jævnfør undersøgelsesspørgsmål 1.	12

1

Begreber og forkortelser

ADR	Adenoma Detection Rate (Adenomdetektionsrate)
AI	Artificial intelligence (Kunstig intelligens)
CADe/x	Computer-aided detection/characterization (Computer-støttet detektion/karakterisering)
CEA	Cost effectiveness analysis (Omkostningseffektanalyse)
CI	Confidence Interval (Konfidensinterval)
DCCG	Danish Colorectal Cancer Group (Dansk Kolorektalcancer Gruppe)
HTA	Health Technology Assessment (Sundhedsteknologisk evaluering)
MKRF	Mindste Klinisk Relevante Forskel
OS	Overall Survival (Samlet overlevelse)
PCCRC	Post Colonoscopy Colorectal Cancer (Post-koloskopi kolorektalkræft)
PDR	Polyp Detection Rate (Polypdetektionsrate)
PICOS	Population, Intervention, Comparator, Outcome, Setting (Population, intervention, komparator, effektmål, ramme)
QoL	Quality of Life (Livskvalitet)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomiseret kontrolleret studie)
SMD	Standardized Mean Difference (Standardiseret middelforskel)
SSL	Sessile Serrate Lesion (Sæssil serrat læsion)
UICC	Union for International Cancer Control (Unionen for International Kræftkontrol)

2

Formål

Denne større analyse er udvalgt med udgangspunkt i et analysetema indsendt af Region Midtjylland den 27. august 2021. Danske Regioners bestyrelse besluttede den 14. oktober 2021, at Behandlingsrådet i 2022 skulle gennemføre en større analyse af, i hvilket omfang kunstig intelligens (AI) bør anvendes som beslutningsstøtte ved koloskopiske undersøgelser til diagnosticering af neoplastisk sygdom.

Af analysetemaet fremgår det, at anvendelse af AI vinder frem indenfor koloskopi og potentialet vurderes at være stort. Leverandører beretter om studier, hvor højere adenomdetektionsrate (ADR) opnås ved brug af AI, hvilket kan have positive konsekvenser i form af ensartede behandlinger, støtte i oplæring af endoskopører, større patientsikkerhed og tidligere opsporing og behandling af neoplastisk sygdom. Andre studier belyser de negative konsekvenser ved brug af AI, såsom overdiagnosticering, hvor patienter udsættes for unødigt behandling.

Behandlingsrådet besluttede den 9. december 2021 at igangsætte den større analyse med udgangspunkt i analyseforslaget udarbejdet af sekretariatet (se afsnit 12.2). På baggrund af analyseforslaget, har sekretariatet understøttet fagudvalget i udarbejdelsen af dette analysedesign, som vil danne rammen for den efterfølgende proces med at udarbejde analyserapporten.

3 Baggrund

3.1 Koloskopi

En koloskopi er en kikkertundersøgelse, hvori tyktarmens slimhinde inspiceres med et fleksibelt endoskop, der indføres gennem endetarmen. I Danmark foretager klinikerne et stort antal koloskopier, hvor de hyppigste indikationer er symptomer på sygdom i tyktarmen (for eksempel blødning fra endetarmen), patienter i høj risiko for udvikling af tyk- og endetarmskræft (blandt andet grundet arvelig disposition), diagnostik og vurdering af inflammatorisk tarmsygdom samt kontrol efter tarmkirurgiske indgreb. Unormale fund ved undersøgelsen inkluderer inflammatorisk tarmsygdom, udposninger eller -forsnævninger, kræft og polypper. Særligt påvisning af polypper spiller en vigtig rolle, idet nogle polypper kan udgøre en risiko for at udvikle tyk- og endetarmskræft senere i livet [1].

Polypper i tyk- og endetarm er små knuder, der ofte ses som udvækster i tyk- og endetarmens slimhinde. Der er forskellige typer af polypper, og den type, som klinikerne betegner adenomer, har potentiale til at udvikle sig til kræft, fordi de er neoplastiske¹ [2]. Anvendelsen af koloskopi er dermed målrettet identificering af neoplastisk sygdom². Adenomer kan karakteriseres histologisk, ud fra graden af celleforandring, og makroskopisk efter størrelse og form. Af litteraturen fremgår det, at risikoen for at udvikle kræft hænger tæt sammen med adenomers størrelse [3]. De fleste små polypper (< 5 mm i diameter) er harmløse og indeholder typisk ikke kræft [2]. Jævnfør gældende danske guidelines skal alle polypper, som klinikerne identificerer i en koloskopi, dog fjernes og undersøges histologisk. Dette skyldes, at der er usikkerhed om, hvorvidt klinikeren under koloskopien kan skelne de neoplastiske polypper fra de non-neoplastiske ved simple inspektioner med tilstrækkelig præcision.

Jævnfør Landspatientregistret udfører Danmark omkring 110.000 koloskopier årligt, hvoraf en stor del foretages i forbindelse med det nationale screeningsprogram for tyk- og endetarmskræft [4,5]. Denne befolkningsscreening bygger på Sundhedsstyrelsens anbefalinger på området og påbegyndte i marts 2014. Alle borgere i alderen 50-74 år tilbydes hvert andet år screeningsundersøgelsen i form af en afføringsprøve. Hvis prøven er positiv, svarende til en tilstedeværelse af mere end 100 µg/L blod i afføringsprøven, tilbydes borgeren en koloskopi.

Forud for koloskopien foretager borgeren en udtømning af tarmen som en del af den forberedelse, som hospitalet anviser. Borgeren påbegynder udtømningen 1-2 døgn inden selve undersøgelsen. Udtømningen indebærer en væskebaseret diæt samt selvadministreret afføringsmiddel med henblik på at udrense tarmsystemet. Borgeren er som regel ved bevidsthed under undersøgelsen, men får ofte beroligende og/eller smertestillende lægemidler. Efter indledende undersøgelse af endetarmen, indfører klinikeren en kikkert gennem anus og videre gennem endetarmen, hvorefter klinikeren via en skærm navigerer kikkerten videre op i tyktarmen. Tyktarmen er i sin natur sammenklappet, hvorfor der blæses luft ind i tarmen gennem kikkerten for at give bedre betingelser for at inspicere slimhinden. Når kikkerten trækkes langsomt ud, har klinikeren det bedste overblik, hvorfor den mere grundige granskning af slimhinden udføres under denne del af proceduren [2].

Procedurens varighed er blandt andet afhængig af, hvorvidt klinikeren resekterer en eller flere polypper. Som regel tager undersøgelsen mellem 15-60 minutter. For patienten kan undersøgelsen blandt

¹ Neoplasi dækker over cellevækst ud over det normale, også kendt som tumorer [27].

² Neoplastisk sygdom omfatter således sygdomme hvor der ses cellevækst og -forandringer, herunder f.eks. polypper og/eller kræft [27].

andet være forbundet med smerter. Den forudgående udtømmning kan ligeledes give gener, såsom mavesmerter, kvalme og opkastninger [6–8].

3.2 Tyk- og endetarmskræft

Jævnfør Danish Colorectal Cancer Groups (DCCG) årsrapport fik i alt 4.120 patienter i Danmark konstateret tyk- eller endetarmskræft i 2020 [9]. Baseret på tal fra tarmkræftscreeningsdatabasens årsrapport fra 2020 identificeres cirka 1/5 (721) direkte gennem det nationale screeningsprogram for tyk- og endetarmskræft. De resterende tilfælde identificeres udenfor screeningsprogrammet eller i det efterfølgende kontrolprogram for de patienter som tidligere har fået identificeret polypper ved en koloskopi [10,11].

Sygdommen er forbundet med stadieafhængig overdødelighed og væsentlig morbiditet. Af samtlige patienter diagnosticeret med tyktarmskræft i 2014-2016 fra den Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm, var 71,2 % [CI: 70.1-72.3] i live 5 år efter diagnosetidspunktet [9]. Hos denne subgruppe havde patienter, som blev opereret for tyktarmskræft, følgende 5-års overlevelse per Union for International Cancer Control (UICC) stadium: Stadie I 84,8%, stadie II 79,3%, stadie III 68,8%, stadie IV 39,2% [9]. Der ses tilsvarende tal for patienter med endetarmskræft [9].

Som for mange kræftformer er diagnose på et tidligt stadie kritisk for en god prognose. Kirurgisk behandling af tyk- og endetarmskræft kan medføre behov for anlæggelse af midlertidig eller permanent stomi og andre varige sideeffekter. Særligt i situationer hvor yderligere behandling omfatter medicinsk kræftbehandling, ses der en væsentlig bivirkningsbyrde og midlertidig eller permanent reduceret livskvalitet [12,13].

3.3 Kunstig intelligens som beslutningsstøtte

Flere producenter af koloskoper er indenfor de seneste år begyndt at markedsføre kunstig intelligens (AI) som beslutningsstøtte ved koloskopiske undersøgelser til diagnosticering af neoplastisk sygdom [14,15]. I nærværende analyse relaterer AI sig udelukkende til *detektion* af neoplastisk sygdom. Dette beskrives i litteraturen som *computer-aided detection* (CAdE), der betragtes som den første generation af koloskopi-produkter med et niveau af kunstig intelligens. I forlængelse af CAdE ses anden- og tredjegerationsteknologi, som blandt andet omfatter *computer-aided characterization* (CAdx), hvor det er muligt at karakterisere, om polypper er neoplastiske, og om adenomer indeholder kræft. Fagudvalget vurderer, at CAdx-teknologierne på nuværende tidspunkt indeholder væsentlige legale- og etiske aspekter, som ikke er afklarede, hvorfor førstegerationsteknologi (CAdE) er genstand for denne analyse.

CAdE-teknologi markedsføres som 'add-on' til eksisterende og nye koloskopi-systemer og kan i flere tilfælde tilkøbes og anvendes i forbindelse med de systemer, som allerede er i brug. Flere af CAdE-teknologierne kan udelukkende anvendes i forlængelse af virksomhedens egne produkter og serier, imens Medtronics GI Genius kan anvendes med forskellige koloskopi-systemer (se

Tabel 1).

Fælles for CADe-teknologierne er, at de giver klinikerne information om potentielle forandringer i realtid under koloskopi-proceduren, og de markedsføres på at øge detektionsraten af blandt andet adenomer, således at færre polypper med malignt potentiale overses [14,15]. Jævnfør det indstillede analysetema, kan dette muligvis understøtte en højere, ensartet kvalitet på tværs af landet og være gavnligt i relation til oplæring af klinikere i koloskopi-proceduren.

Tabel 1 - Eksempler på CAdE-teknologier. Tabellen eksemplificerer en række af de eksisterende CAdE-teknologier på det europæiske marked, der markedsføres som en beslutningsstøtte ved koloskopiske undersøgelser for diagnosticering af neoplastisk sygdom. Tabellen er modificeret og udvidet med afsæt i [15,16] og indeholder desuden eksempler på litteratur (ikke udtømmende).

Produkt	Virksomhed	Udstyr	Kompatibilitet	Resultater <i>RCT / øvrige studier</i>	Produkt- brochure
GI Genius	Medtronic	Modul	ELUXEO VP-7000 CV-180 EXERA II CV-190 EXERA III VP-4450HD EPK-i7000	[14] /	Link
ENDO-AID^P	Olympus	Søjle	EVIS X1 CV-1500	/ [17]	Link
DISCO- VERY^P	Pentax Medical	Skærm	OPTIVISTA EPK-7010 IMAGINA EPK-i7000 EPK-i5000	/ [18]	Link
CAD EYE^P	Fujifilm	Søjle	ELUXEO VP-7000	/ [19,20]	Link
WISE VISION	NEC Corp	Modul	EVIS LUCERA CV-290 ELUXEO VP-7000 OPTIVISTA EPK-i7010	/	Link
CADDIE	Odin Vision	Cloud	EVIS X1 CV-1500	/	Link

^P: Proprietær teknologi. Systemet er kun anvendeligt i forlængelse af virksomhedens egne produkter og serier.

4 Analytespecifikation

4.1 Analytespørgsmål

For at afgrænse den større analyse vedrørende CADe-understøttet koloskopi til diagnosticering af neoplastisk sygdom, tager fagudvalget udgangspunkt i analysespørgsmålet herunder. Dette analysespørgsmål vil fagudvalget, jævnfør Behandlingsrådets [metodevejledning for større analyser](#), besvare ved at afdække fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi. Besvarelsen af analysespørgsmålet vil indeholde en række nuancer i form af begrænsninger, forudsætninger og opmærksomhedspunkter vedrørende brugen af CADe-teknologi.

Bør CADe-understøttet koloskopi anvendes til diagnosticering af neoplastisk sygdom?

Fagudvalget mener, at analysespørgsmålet bedst understøttes af den PICOS, der er opstillet i Tabel 2, som har til formål at rammesætte analysen. PICOS er et akronym for population, intervention, komparator og effektmål samt den setting, som analysespørgsmålet besvares i henhold til. Med afsæt heri vil fagudvalget sammenligne koloskopi *med* CADe-understøttelse (intervention) overfor koloskopi *uden* CADe-understøttelse (komparator).

Af Tabel 2 fremgår de effektmål, som, fagudvalget vurderer, er af primær betydning for **patientgruppen**, der er omfattet af analysen. For alle effektmålene har fagudvalget fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF), som er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, som fagudvalget vurderer, har betydning for patientgruppen, og som i klinisk praksis er afgørende for, om koloskopi *med* CADe-understøttelse bør anbefales til diagnosticering af neoplastisk sygdom. I afsnit 5.1 argumenterer fagudvalget nærmere for valg af effektmål og MKRF.

Tabel 2 - Specifikation af PICOS. Hvis ikke andet er angivet, ønsker fagudvalget data med længst mulig opfølgningstid. Såfremt der findes validerede mindste kliniske relevante forskelle, tager fagudvalget afsæt i det lavest validerede estimat for klinisk relevans.

PICOS	Uddybning	
Population	Voksne der får foretaget en koloskopi til diagnosticering af neoplastisk sygdom.	
Intervention	Koloskopi-udstyr til diagnosticering af neoplastisk sygdom <i>med</i> CADe-understøttelse. Produkterne, som fagudvalget medtager i analysen, er afgrænset i afsnit 4.1.1.	
Komparator	Koloskopi-udstyr til diagnosticering af neoplastisk sygdom <i>uden</i> CADe-understøttelse. Produkterne, som fagudvalget medtager i analysen, er afgrænset i afsnit 4.1.1.	
Effektmål (vigtighed)	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (Kritisk)	Andel patienter, der er i live efter 30 år	En forskel på 1 %-point
Detektion af adenomer (Kritisk)	Andel patienter med mindst et histologisk bekræftet adenom	En forskel på 10 %-point
	Gennemsnitlig antal polypper uanset histologi per patient	En forskel på 10 %-point
	Andel patienter med detekteret adenom ≤ 5 mm	En forskel på 10 %-point
	Andel patienter med detekteret adenom mellem 6-9 mm	En forskel på 10 %-point

	Andel patienter med detekteret adenom ≥ 1 cm	En forskel på 1 %-point
Detektion af sessile serrate læsioner (Kritisk)	Andel patienter med mindst en sessil serrat læsion	En forskel på 1 %-point
Livskvalitet (Kritisk)	Forskel i patientoplevelt livskvalitet målt med valideret generisk eller specifikt QoL-redskab	Tilhørende valideret MRKF, alternativt 0,5 SMD
Detektion af non-neoplastiske polypper (Vigtig)	Gennemsnitlig antal non-neoplastiske polypper per patient	En forskel på 10 %-point
Komplikationer (Vigtig)	Andel patienter med én eller flere behandlingskrævende komplikationer	En forskel på 0,1 %-point
Setting	Fagudvalget vurderer ikke, at en specificering af setting er relevant for udarbejdelsen af analysen, idet koloskopi-proceduren i praksis er forbeholdt hospitalsregi.	

4.1.1 Specifikationer for intervention og komparator

I den større analyse tillader fagudvalget udelukkende inklusion af CAdE-teknologi, som, ved tidspunktet for analysedesignets godkendelse, er kompatibelt med eksisterende koloskopi-systemer, der forhandles i Danmark.

I Tabel 3 fremgår rækken af interventioner, som består af CAdE-teknologi, samt de mulige komparatorer, som repræsenterer de koloskopi-systemer, hvor de respektive CAdE-teknologier kan tilkobles. For eksempel er GI Genius kompatibel med fem forskellige koloskopi-systemer. Det betyder blandt andet, at den større analyse kan medtage litteratur som sammenligner GI Genius med én eller flere af de fem mulige komparatorer.

Tabel 3 – Interventioner og komparatorer. Oversigt over produkterne som forventes at udgøre intervention og komparator i den større analyse.

Intervention	Mulige komparatorer
GI Genius	ELUXEO VP-7000 CV-180 EXERA II CV-190 EXERA III VP-4450HD EPK-i7000
ENDO-AID	EVIS X1 CV-1500
DISCOVERY	OPTIVISTA EPK-7010 IMAGINA EPK-i7000 EPK-i5000
CAD EYE	ELUXEO VP-7000
WISE VISION	EVIS LUCERA CV-290 ELUXEO VP-7000 OPTIVISTA EPK-i7010
CADDIE	EVIS X1 CV-1500

5

Analyse

Fagudvalget vil, jævnfør Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser, besvare analyse-spørgsmålet ved at afdække fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, patienten, organisatoriske implikationer og sundhedsøkonomi. I de næste underafsnit præsenteres tilgangen til perspektiverne.

5.1 Klinisk effekt og sikkerhed

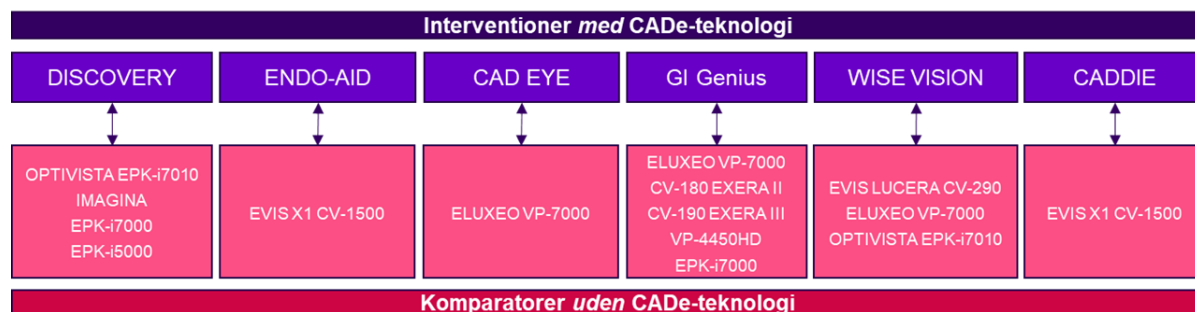
Generelt for nye teknologier og interventioner, som for eksempel CAdE-teknologi, bør fagudvalget vurdere den kliniske effekt og sikkerhed. Med klinisk effekt forstår fagudvalget, hvor virkningsfuld bru-gen af CAdE-teknologi blandt andet er til at øge detektionsraten, således at færre polypper med ma-lignt potentiale overses. Der vil ofte både være positive og negative effekter tilknyttet brugen af en-hver teknologi, hvilket understreger vigtigheden af at belyse sikkerhedsaspektet, herunder eventuelle komplikationer, ved anvendelsen af CAdE-teknologi.

Indenfor perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed opstiller fagudvalget to undersøgelsesspørgsmål. Fagudvalget vil besvare undersøgelsesspørgsmålene med udgangspunkt i den eksisterende viden-skabelige litteratur. Fagudvalget ønsker så vidt muligt at afdække perspektivet med randomiserede kontrollerede forsøg eller systematiske oversigtsartikler heraf. Hvis dette ikke er muligt, vil fagudval-get søge efter observationelle studier og tage afsæt i dette design, såfremt studierne er af tilstrække-lig kvalitet. Datagrundlaget kan forventeligt variere mellem effektmålene for Klinisk effekt og sikker-hed, og derfor kan de statistiske metoder i den endelige analyserapport ligeledes variere i henhold til Behandlingsrådet metodevejledning for større analyser. Af Tabel 2 fremgår effektmålene, som, fagud-valget vurderer, er af primær betydning for patientgruppen og som er omfattet af analysen.

5.1.1 Undersøgelsesspørgsmål 1

Med udgangspunkt i effektmålene for Klinisk effekt og sikkerhed, bør CAdE-understøttet ko-loskopi anvendes til diagnosticering af neoplastisk sygdom?

I besvarelsen af undersøgelsesspørgsmål 1 sammenligner fagudvalget koloskopi *med* CAdE-teknologi overfor koloskopi *uden* CAdE-understøttelse med udgangspunkt i de mulige kompatibilitetsløsninger, som illustreret i Figur 1.



Figur 1. Sammenligningsgrundlaget for interventioner og komparatorer i undersøgelsesspørgsmål 1. I analysen vil fagudvalget sammenligne koloskopi *med* CAdE-teknologi overfor koloskopi *uden* CAdE-understøttelse med udgangspunkt i de mulige kompatibilitetsløsninger. Antallet af mulige komparatorer varierer, da CAdE-teknologierne kan tilkobles et forskelligt antal koloskopi-systemer.

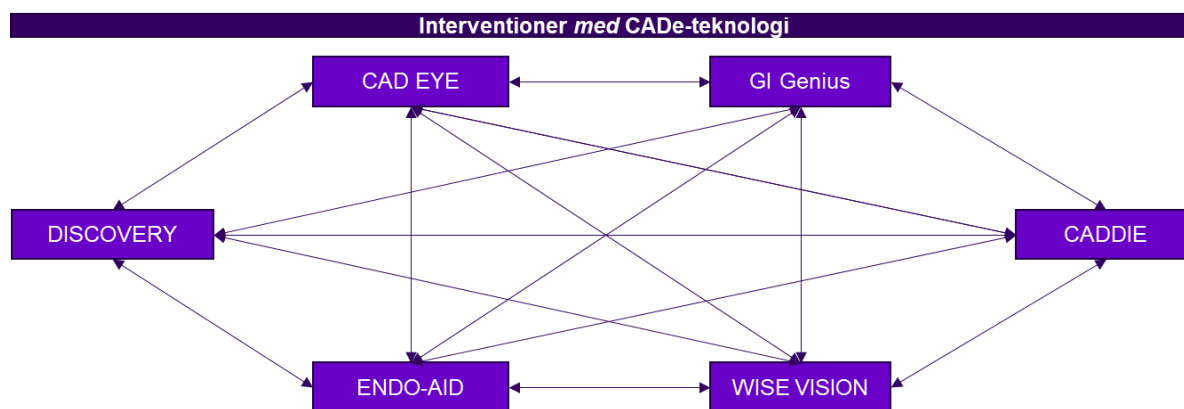
Antallet af mulige kompatibilitetsløsninger varierer, da CAdE-teknologierne kan tilkobles et forskelligt antal koloskopi-systemer, som beskrevet i afsnit 4.1.1. I analysen vil dette blive håndteret ved, at der

laves en metaanalyse for hver af CAdE-teknologierne indenfor de enkelte effektmål for Klinisk effekt og sikkerhed, såfremt den nødvendige evidens foreligger. Ved at der som udgangspunkt ikke laves en metaanalyse på tværs af CAdE-teknologierne, tager fagudvalget forbehold for, at CAdE-teknologierne kan være udviklet på forskellige datagrundlag, hvilket kan have betydning for den kliniske effekt og sikkerhed.

5.1.2 Undersøgelsesspørgsmål 2

Er der betydelige kliniske effektforskelle mellem CAdE-teknologierne til diagnosticering af neoplastisk sygdom?

Undersøgelsesspørgsmål 2 er betinget af, at fagudvalget kan anbefale CAdE-teknologi på baggrund af undersøgelsesspørgsmål 1. Det vil sige, at fagudvalget kun sammenligner CAdE-teknologierne indbyrdes, som illustreret i Figur 2, hvis fagudvalget vurderer, at flere af CAdE-teknologierne ud fra en samlet betragtning af effektmålene for Klinisk effekt og sikkerhed vurderes at være bedre end koloskopi uden CAdE-understøttelse. Såfremt der er betydelige kliniske effektforskelle mellem CAdE-teknologierne, kan der være belæg for at differentiere den anbefaling, som Rådet skal udarbejde på baggrund af den endelige analyserapport.



Figur 2 - Sammenligningsgrundlaget for interventioner i undersøgelsesspørgsmål 2. I analysen vil fagudvalget sammenligne interventionerne indbyrdes, hvis flere af CAdE-teknologierne ud fra en samlet betragtning af effektmålene for Klinisk effekt og sikkerhed vurderes at være bedre end koloskopi uden CAdE-understøttelse, jævnfør undersøgelsesspørgsmål 1.

5.1.3 Gennemgang af effektmål

I den følgende gennemgang af effektmålene beskriver fagudvalget effektmålene, fremlægger argumentationen for valget heraf samt fastsættelsen af MKRF (opgivet som en absolut effektforskel). Et relevant opmærksomhedspunkt er, at det ikke har været muligt at udpege patientrepræsentanter til fagudvalget, som blandt andet kunne have kvalificeret valget af effektmål. Dermed også sagt, at effektmålene er udpeget på baggrund af den faglige viden og kliniske erfaring, som fagudvalget besidder. I henhold hertil vurderer fagudvalget, at vurderingen af CAdE-teknologi bedst kan understøttes af effektmålene specificeret i de følgende underafsnit.

Samlet overlevelse (Kritisk)

Fagudvalget antager, at det er afgørende for patientgruppen, om brugen af CAdE-teknologi er med til at forlænge deres liv, eksempelvis grundet reduceret risiko for udvikling af tyk- og endetarmskræft. På nuværende tidspunkt er tyk- og endetarmskræft den tredjehyppigste kræftform i Danmark og forbundet med høj dødelighed, hvilket blandt andet ligger til grund for, at fagudvalget vurderer, at samlet overlevelse (OS) er et kritisk, patientrelevant effektmål [21]. I nærværende analyse indgår alle dødsårsager i opgørelsen af OS, det vil sige andre dødsårsager end tyk- og endetarmskræft inkluderes

også. Det skyldes, at OS i litteraturen er anerkendt som den højeste standard til at evaluere og demonstrere effekten af lægemidler, interventioner og procedurer, herunder brugen af CADe-teknologi [22].

Fagudvalget vurderer, at den mest relevante opgørelsesmetode er andelen af patienter, der er i live efter 30 år, idet litteraturen viser, at selv større interventioner, som indførelse af befolkningsscreening for tyk- og endetarmskræft, i realistiske populationsstørrelser (>100.000) ikke kan aflæses i OS før efter 30 år [23]. Fagudvalget vurderer med udgangspunkt i lignende interventioner, at en forskel på 1 %-point er klinisk relevant.

Detektion af adenomer (Kritisk)

Ved koloskopiske undersøgelser har klinikerer blandt andet fokus på at identificere polypper. Der er forskellige typer af polypper, og den type, som klinisk betegnes adenomer, kan have potentiale til at udvikle sig til kræft [1]. Med afsæt i litteraturen er der en dokumenteret sammenhæng mellem højere adenom-detektionsrate (ADR) og lavere risiko for at udvikle tyk- og endetarmskræft efter en negativ koloskopi, hvilket blandt andet ligger til grund for, at fagudvalget vurderer, at ADR er et kritisk, patient-relevant pseudo-effektmål [24]. I nærværende analyse tager fagudvalget udgangspunkt i ADR som andelen af patienter med mindst ét histologisk bekræftet adenom.

Fagudvalget vurderer, at det ligeledes er relevant at se på effektmålet under hensyntagen til, at den kliniske gevinst forbundet med ADR afhænger af adenomstørrelse. Ud fra litteraturen er der en positiv sammenhæng mellem udviklingen af kræft og adenomstørrelse [3], og fund under 5 mm indeholder typisk ikke kræft [1]. Adenomer mellem 1-2 centimeter vil i cirka 10 % af tilfældene indeholde kræft, hvorimod adenomer over 2 centimeter vurderes at indeholde kræft i cirka 46 % tilfældene. Identifikation og efterfølgende resektion af adenomer over 1 cm kan derfor kobles til en reduktion i risikoen for at udvikle tyk- og endetarmskræft [3]. Dette forhold afspejler fagudvalget i fastsættelsen af de mindste klinisk relevante forskelle, hvor fagudvalget tillægger fund over 1 cm en merværdi.

Udover at opgøre effektmålet med afsæt i adenomstørrelse, ønsker fagudvalget at se på det gennemsnitlige antal polypper uanset histologi per patient, hvilket skyldes, at detektion og resektion af non-neoplastiske polypper ikke forventes at have en positiv effekt på patientgruppens langtidsprognose, men kan forårsage en øget komplikationsrate. I henhold til måleenheden vurderer fagudvalget med deres faglige viden og kliniske erfaring, at en forskel på 10 %-point er klinisk relevant.

For den samlede oversigt over effektmålet ADR, måleenheder og MKRF, se Tabel 2.

Detektion af sessile serrate læsioner (Kritisk)

Ved koloskopiske undersøgelser har klinikerer ligeledes fokus på at identificere sessile serrate læsioner, som, ligesom adenomer, kan have potentiale til at udvikle sig til kræft. Til gengæld er sessile serrate læsioner sværere for klinikerer at identificere, fordi de er flade i deres form [25]. Med afsæt i litteraturen er der en formodning om, at en mindre andel af post-koloskopi kolorektalkræft (PCCRC) tilfældene skyldes, at klinikerer ikke lykkedes med at identificere sessile serrate læsioner [25]. I henhold hertil anvender fagudvalget udtrykket PCCRC om situationen, hvor patienter modtager en kræftdiagnose efter en negativ koloskopi. Fagudvalget antager, at det er afgørende for patientgruppen at undgå PCCRC, hvilket blandt andet ligger til grund for, at fagudvalget vurderer, at detektion af sessile serrate læsioner er et kritisk, patientrelevant effektmål.

Fagudvalget vurderer, at det er relevant at se på andelen af patienter med mindst én sessil serrat læsion. I henhold til effektmålet vurderer fagudvalget med deres faglige viden og kliniske erfaring, at en forskel på 1 %-point er klinisk relevant.

Livskvalitet (Kritisk)

Livskvalitet er af væsentlig betydning for patientgruppen. Fagudvalget forventer ikke en ændring i livskvalitet på baggrund af selve koloskopi-proceduren, da proceduren vil være ens uagtet anvendelsen

af CADe-teknologi. Fagudvalget kan dog ikke udelukke, at CADe-teknologi kan have en langvarig indvirkning på patientgruppens livskvalitet, såfremt brugen af teknologien fremkalder usikkerhed/aversion og/eller reducerer risikoen for at udvikle tyk- og endetarmskræft samt diverse komplikationer. Af denne grund vurderer fagudvalget, i overensstemmelse med anvisningerne i Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser, at livskvalitet er et kritisk, patientrelevant effektmål.

Fagudvalget accepterer data fra ethvert valideret generisk eller sygdomsspecifikt redskab og tager afsæt i eventuelle validerede mindste klinisk relevante forskelle. Hvis der ikke findes validerede mindste klinisk relevante forskelle, betragter fagudvalget 0,5 SMD som værende klinisk relevant (svarende til den nedre grænse for, hvad der konventionelt betragtes som en 'moderat' effektstørrelse [26]).

Detektion af non-neoplastiske polypper (Vigtig)

Indenfor betegnelsen polypper, skelner litteraturen ofte mellem neoplastiske- og non-neoplastiske polypper. Imens neoplastiske polypper, som for eksempel adenomer og sessile serrate læsioner, kan have potentiale til at udvikle sig til kræft, er det sjældent forekommende, hvad angår non-neoplastiske polypper [3]. Af denne grund har klinikerne primært fokus på at identificere neoplastiske polypper, men fagudvalget vurderer, at detektion af non-neoplastiske polypper er et vigtigt, patientrelevant effektmål, da brugen af CADe-teknologi kan resultere i overbehandling og en øget komplikationsrate. Med overbehandling refererer fagudvalget til de tilfælde, hvor klinikerne identificerer og resekerer non-neoplastiske polypper, som med stor sandsynlighed ikke ville have udviklet sig til kræft.

Fagudvalget vurderer, at det er relevant at se på det gennemsnitlige antal non-neoplastiske polypper per patient. I henhold til måleenheden vurderer fagudvalget med deres faglige viden og kliniske erfaring, at en forskel på 10 %-point er klinisk acceptabelt. Dog understreger fagudvalget, at dette bør ses i lyset af de øvrige resultater, blandt andet hvad angår detektionen af adenomer og sessile serrate læsioner.

Komplikationer (Vigtig)

Det er betydende for patientgruppen, om brugen af CADe-teknologi resulterer i flere komplikationer, blandt andet i tilfælde af øget polypdetektionsrate (PDR). Eksempler på komplikationer ved koloskopiske undersøgelser til diagnosticering af neoplastisk sygdom er perforation af tarmen, læsion af milten, vedvarende blødning fra endetarmen og infektion [2]. Af litteraturen fremgår det, at risikoen for komplikationer ved koloskopiske undersøgelser for neoplastisk sygdom er lav [2]. På trods heraf vurderer fagudvalget, at komplikationer er et kritisk, patientrelevant effektmål, da forekomsten heraf kan have en livslang indflydelse på livskvaliteten og da man i screening ikke kan tolerere betydende frekvenser af komplikationer, idet undersøgelserne foregår på raske individer.

Fagudvalget vurderer, at det er relevant at se på andelen af patienter med én eller flere behandlingskrævende komplikationer, idet fagudvalget vurderer, at det er disse og ikke forbigående komplikationer, der bør vægte ind i en anbefaling. I henhold til effektmålet vurderer fagudvalget med deres faglige viden og kliniske erfaring, at en forskel på 0,1 %-point er klinisk acceptabelt. Dog understreger fagudvalget, at omfanget af komplikationer bør ses i lyset af de øvrige resultater, blandt andet hvad angår detektionen af adenomer og sessile serrate læsioner.

5.2 Patientperspektivet

Med patientperspektivet er det relevant at forholde sig til, hvilke overvejelser omkring patientpræferencer, -holdninger og oplevelser der bør afdækkes, når en ny sundhedsteknologi analyseres. Der vil, afhængigt af teknologien, være forskel på den indvirkning, som teknologien har på patientpræferencer, -holdninger og -oplevelser.

5.2.1 Undersøgelsesspørgsmål 3

Hvilke præferencer, holdninger og oplevelser har patientgruppen i forhold til anvendelsen af CADe-understøttet koloskopi til diagnosticering af neoplastisk sygdom?

Fagudvalget er opmærksom på, at en øget detektionsrate for nogle patienter vil medføre flere bekymringer og for andre en større grad af tryghed ved proceduren. Selvom patienter ikke vil blive informeret omkring brugen af CADe-teknologi som beslutningsstøtte ved koloskopiske undersøgelser, foretager sekretariatet en systematisk litteratursøgning rettet mod patientpræferencer, -holdninger og -oplevelser specifikt i henhold til CADe-teknologi, da denne viden kan fremhæve eventuelle opmærksomhedspunkter i forbindelse med anvendelsen af teknologien. Fagudvalget vil dermed besvare undersøgelsesspørgsmål 3 med afsæt i den eksisterende videnskabelige litteratur. I besvarelsen vil fagudvalget blandt andet afdække oplevelser vedrørende behandlingskrævende komplikationer som supplement til den kvantitative gennemgang af effektmålet 'Komplikationer' under Klinisk effekt og sikkerhed i afsnit 5.1.3.

I tilfælde af, at der *ikke* er videnskabelig litteratur specifikt målrettet undersøgelsesspørgsmål 3, foretager sekretariatet en litteratursøgning rettet mod patient-præferencer, -holdninger og -oplevelser bredt i henhold til brugen af AI-teknologi på tværs af indikationsområder.

5.3 Organisatoriske implikationer

Generelt for nye teknologier og interventioner, som for eksempel CADe-teknologi, bør ændrede forhold vedrørende indkøb, uddannelse, vedligeholdelse, udfasningsplaner for eksisterende udstyr eller ændrede arbejdsgange for en afdeling eller et helt patientforløb tages til overvejelse. Analysen fokuserer på en sammenligning af to specifikke typer sundhedsteknologi, og dækker dermed ikke en analyse af potentielle forløbsændringer såfremt anvendelsen af CADe-understøttet koloskopi medfører et øget antal koloskopier og kontroller.

5.3.1 Undersøgelsesspørgsmål 4

Hvilke organisatoriske implikationer er forbundet med CADe-understøttet koloskopi til diagnosticering af neoplastisk sygdom?

Fagudvalget vurderer, at afdækningen af organisatoriske implikationer bør tage afsæt i en systematisk litteratursøgning med henblik på at identificere eventuelle opmærksomhedspunkter, som fagudvalget ikke har kendskab til. Litteratursøgningen tager afsæt i undersøgelsesspørgsmål 4.

Såfremt der ikke foreligger evidens om organisatoriske implikationer af anvendelsen af CADe-teknologi i en dansk kontekst, gennemfører sekretariatet en primær dataindsamling via fokusgrupper bestående af:

- Læger og sygeplejersker med generel koloskopierfaring
- Medicoteknikere med indsigt i koloskopi-udstyr
- Administrative medarbejdere med kendskab til økonomi og planlægning

Sekretariatet forventer, at 2-4 fokusgruppeinterviews er tilstrækkelig til at identificere eventuelle organisatoriske implikationer. Spørgerammen vil, foruden eventuelle temaer identificeret igennem den systematiske litteratursøgning, inddrage en række opmærksomhedspunkter relateret til mulige forskelle mellem koloskopi-systemer med/uden CADe-teknologi, som fagudvalget vurderer er relevant for afdækningen af undersøgelsesspørgsmål 4. Opmærksomhedspunkterne dækker over forskelle i oplæringsbehov, aflæring (*deskilling*), kompatibilitet med eksisterende udstyr samt ændringer i

ressourcetræk for personale (eksempelvis øget undersøgelsestid og antal kontrolbesøg, såfremt detektionsraten øges). I tillæg hertil bemærker fagudvalget, at det er relevant at være opmærksom på, hvorvidt der er betydende organisatoriske forskelle mellem de enkelte CADe-teknologier, jævnfør sammenligningen i undersøgelsesspørgsmål 2.

Foruden ovenstående vil en række organisatoriske implikationer indgå kvantitativt i det sundhedsøkonomiske perspektiv, herunder for eksempel omkostninger relateret til indkøb af udstyr, personaleuddannelsen og vedligeholdelse med videre.

5.4 Sundhedsøkonomi

Fagudvalget afdækker det sundhedsøkonomiske perspektiv via en sundhedsøkonomisk analyse og en budgetkonsekvensanalyse. Indenfor perspektivet opstiller fagudvalget to undersøgelsesspørgsmål, som skal belyse disse to elementer. Fagudvalget besvarer undersøgelsesspørgsmålene i henhold til rammerne i

Tabel 4, og som er uddybet i det nedenstående, samt i overensstemmelse med Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser og relevante tekniske bilag.

Tabel 4 - Rammerne for den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen. Tabellen opsummerer de overordnede metodiske rammer for omkostningseffektivitetsanalysen og budgetkonsekvensanalysen rettet mod CADe-understøttet koloskopi som beslutningsstøtte ved diagnosticering af neoplastisk sygdom.

	Sundhedsøkonomisk analyse	Budgetkonsekvensanalyse
Tidshorisont	Livstid	5 år
Alternativ(er)	Se interventioner og komparatorer defineret i afsnit 4.1.1.	
Analysemetode	Omkostningseffektivitetsanalyse med afsæt i Markov-modellering	Kasseøkonomisk analyse
Effekt mål	Adenom-detektionsrate som surrogatmål for risiko for tyk- og endetarmskræft efter første koloskopi.	Ikke relevant
Ekstrapolering	Udføres i relevant omfang jævnfør Behandlingsrådets tekniske bilag samt Medicinrådets vejledning om anvendelse af forløbsdata i sundhedsøkonomiske analyser.	Ikke relevant
Analyseperspektiv	Begrænset samfundsperspektiv	Hospitalssektor
Omkostningskomponenter	Omkostninger bør inkludere, men er ikke begrænset til: - Indkøb af CADe-teknologi - Koloskopi-systemer uden CADe-understøttelse - Oplæring af personale i anvendelsen af CADe-teknologi - Udførelse af en eller flere koloskopier med CADe-teknologi inkl. kontrol - Transportomkostninger og tidsforbrug for patienten i forbindelse med koloskopien	Omkostninger bør inkludere, men er ikke begrænset til: - Indkøb af CADe-teknologi - Koloskopi-systemer uden CADe-understøttelse - Oplæring af personale i anvendelsen af CADe-teknologi - Udførelse af en eller flere koloskopier med CADe-teknologi inkl. kontrol - Implementering ved anskaffelse af CADe-teknologi
Følsomhedsanalyser	Følsomhedsanalyser bør udføres på, men er ikke begrænset til:	Følsomhedsanalyser bør udføres på, men er ikke begrænset til: - Patientpopulationen

	- Produkt- og udstyrspriser, herunder inddrages produkternes forventede levetid - Korrelation mellem øget ADR og reduceret risiko for tyk- og endetarmskræft - Undersøgelsestid/udtrækningstid Der foretages probabilistiske- og/eller one-way følsomhedsanalyser på forskellige parametre og scenarieanalyser afhængigt af relevansen for analysen.	- Produkt- og udstyrspriser, herunder inddrages produkternes forventede levetid - Korrelation mellem øget ADR og reduceret risiko for tyk- og endetarmskræft - Undersøgelsestid/udtrækningstid
--	---	--

5.4.1 Undersøgelsesspørgsmål 5

Hvad er forskellen i omkostningseffektiviteten mellem CADe-understøttet koloskopi til diagnosticering af neoplastisk sygdom og koloskopi uden CADe, set i forhold til effektmålet adenom-detektionsrate?

Interventioner og komparatorer

Fagudvalget ønsker at foretage en komparativ analyse i henhold til Figur 1, på baggrund af interventioner og komparatorer som fremgår af afsnit 4.1.1, set i forhold til adenom-detektionsrate (ADR).

Såfremt fagudvalget dokumenterer, at flere af CADe-teknologierne ud fra en samlet betragtning af effektmålene for Klinisk effekt og sikkerhed vurderes at være bedre end koloskopi uden CADe-understøttelse, jævnfør undersøgelsesspørgsmål 2 i afsnit 5.1 om klinisk effekt og sikkerhed, vil fagudvalget sammenligne omkostningseffektiviteten mellem CADe-teknologierne i henhold til Figur 2.

Effektmål

Fagudvalget vurderer, at ADR udgør det specifikke effektmål i analysen. Anvendelsen af effektmålet beror på, at der er dokumenteret sammenhæng mellem højere ADR og lavere risiko for at udvikle tyk- og endetarmskræft efter en negativ koloskopi [11,24].

Analysemetode

Fagudvalget ønsker, at analysen udarbejdes som en omkostningseffektivitetsanalyse (CEA) med en Markov model i TreeAge Pro® Healthcare. Analysen modellerer som minimum raske individers transition til andre stadier (rask, syg, død) over tid. I det omfang den tilgængelige litteratur kan understøtte specificeringen af yderligere stadier, vil fagudvalget overveje at udvide modellen med disse.

Såfremt fagudvalget for flere af CADe-teknologierne ikke kan dokumentere en merværdi hvad angår Klinisk effekt og sikkerhed, vil fagudvalget i stedet udarbejde en omkostningsanalyse (CA) mellem disse.

Tidshorisont

Baseret på det danske screeningsprogram for tyk- og endetarmskræft, vil patienterne indgå i modellen fra en alder af 50 år, svarende til første screeningshenvisning. Fagudvalget vurderer, at modellens tidshorisont skal være livstid, svarende til at patienterne fra en alder af 50 år kan fortsætte med at indgå i modellen, indtil hele kohorten er udgået (overgået til stadiet 'død').

Omkostningskomponenter

Fagudvalget vurderer, at omkostningerne er relateret til diagnostik, behandling, monitorering og komplikationer på tværs af sektorerne indenfor det begrænsede samfundsperspektiv. Analysen inddrager som minimum omkostninger til;

- Indkøb af CAdE-teknologi
- Koloskopi-systemer uden CAdE-understøttelse
- Oplæring af personale i anvendelsen af CAdE-teknologi
- Udførelse af en eller flere koloskopier med CAdE-teknologi inkl. kontrol
- Transportomkostninger og tidsforbrug for patienten i forbindelse med koloskopien
- Komplikationshåndtering (eksempelvis perforering, blødning eller død)

Følsomhedsanalyser

Fagudvalget foretager følsomhedsanalyser på de omkostningskomponenter eller parametre, som forventes at have betydning for udfaldet af den sundhedsøkonomiske analyse. Fagudvalget forventer som minimum, at følsomhedsanalyserne vil vedrøre;

- Udsving i konkrete produkters priser og levetid
- Udsving i undersøgelsestid/udtrækningstid
- Udsving i relationen mellem ADR og risikoen for udvikling af tyk- og endetarmskræft.

5.4.2 Undersøgelsesspørgsmål 6

Hvad er de forventede budgetære konsekvenser af national implementering af CAdE-understøttet koloskopi til diagnosticering af neoplastisk sygdom?

Tidshorisont

Fagudvalget fastsætter tidshorisonten til 5 år jævnfør Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser.

Interventioner og komparatorer

De i afsnit 4.1.1 specificerede interventioner og komparatorer sammenlignes samlet i én budgetkonsekvensanalyse.

Analysemetode

Fagudvalget udvikler budgetkonsekvensanalysen som en kasseøkonomisk analyse, der sammenligner to scenarier; den nuværende markedssituation, herunder fordelingen af de eksisterende koloskopi-systemer med og uden CAdE, sammenholdt med en ny markedssituation. Fagudvalget vil basere den nye markedssituation på antagelsen om, at CAdE-understøttet koloskopi udkonkurrerer koloskopi uden CAdE. I den henseende tager fagudvalget udgangspunkt i, at fordelingen af de eksisterende systemer uden CAdE bibeholdes i den nye markedssituation, med tillæg af omkostningerne forbundet med CAdE-teknologi.

Scenariet er ikke udtømmende og det specifikke antal scenarier og deres indhold er betinget af de konklusioner, som fagudvalget drager på tværs af analysens tre forudgående perspektiver.

Omkostningskomponenter

Fagudvalget vurderer, at omkostningerne er relateret til diagnostik, behandling, monitorering og komplikationer på tværs af sektorerne indenfor det begrænsede samfundsperspektiv. Fagudvalget inddrager som minimum omkostninger til;

- Indkøb af CAdE-teknologi
- Koloskopi-systemer uden CAdE-understøttelse
- Oplæring af personale i anvendelsen af CAdE-teknologi
- Udførelse af en eller flere koloskopier med CAdE-teknologi inkl. kontrol

- Implementeringsomkostninger ved anskaffelse af CAdE-teknologi

Følsomhedsanalyser

Fagudvalget foretager følsomhedsanalyser på de omkostningskomponenter eller parametre, som forventes at have betydning for udfaldet af budgetkonsekvensanalysen. Fagudvalget forventer som minimum, at følsomhedsanalyserne vil vedrøre;

- Udsving i patientpopulationen
- Udsving i konkrete produkters priser og levetid
- Udsving i undersøgelsestid/udtrækningstid
- Udsving i markedsandele for de enkelte CAdE-teknologier i en ny markedssituation (eksempelvis en ny markedssituation, hvori hver enkelt CAdE-teknologi skiftevis indtager 100 % af den samlede markedsandel)

6 Søgestrategi

Som led i udarbejdelsen af den større analyse, foretager sekretariatet en systematisk litteratursøgning, der har til formål at identificere eksisterende publiceret litteratur på området. Med udgangspunkt i metodevejledningen for større analyser, er den generelle praksis, at sekretariatet gennemfører litteratursøgningen i tre trin alt efter behov. Trin ét har til formål at identificere eksisterende health technology assessments (HTA-rapporter), som analysen enten helt eller delvist kan basere sig på. Såfremt der ikke er eksisterende HTA-rapporter med tilsvarende specifikationer (PICOS/PIROS), igangsættes andet trin med en systematisk søgning efter publicerede systematiske reviews og metaanalyser. Sidste trin i søgestrategien er at udarbejde en systematisk søgning efter publicerede primærstudier.

Ved godkendelsen af analysedesignet har sekretariatet gennemført første og andet trin i søgestrategien. Den identificerede litteratur gennemgås som en del af analysearbejdet og suppleres eventuelt med en søgning efter publicerede primærstudier. I de næste afsnit gennemgås de første to trin i søgestrategien.

6.1 Søgning efter HTA-rapporter

Det første trin i sekretariatets søgestrategi bestod i at foretage en ad hoc søgning efter eksisterende HTA-rapporter vedrørende brugen af kunstig intelligens ved koloskopiske undersøgelser. Der blev specifikt anvendt søgeordene: "Artificial intelligence", "colonoscopy", "CADe" og "computer-aided detection". Ingen relevante publikationer blev identificeret. Af Tabel 5 fremgår databaser, antal resultater og dato for søgningen.

Tabel 5 - Overblik over eksisterende HTA-rapporter. I forbindelse med litteratursøgningen fra ind- og udland var resultatet, at der på tidspunktet for analyseforslagets godkendelse ikke blev identificeret HTA-rapporter, som kunne indgå i den større analyse af CADe-understøttet koloskopi til diagnosticering af neoplastisk sygdom.

Informationskilde	Interface	Resultat	Dato
INATHA – International HTA database	https://database.inahta.org/	0	12.05.2022
NICE (UK)	www.nice.org.uk/	0	12.05.2022
Centre for Reviews and Dissemination (UK)	https://www.crd.york.ac.uk/CRD-Web/	0	12.05.2022
MSAC – Medical Services Advisory Committee	http://www.msac.gov.au/inter-net/msac/publishing.nsf/Content/application-page	0	12.05.2022
CATDH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	https://www.cadth.ca/	0	12.05.2022
NIPH – Norwegian Institute of Public Health	https://www.fhi.no/en/qk/HTA/	0	12.05.2022
EUnetHTA – European Net work for Health Technology Assessment	https://www.eunethta.eu/	0	12.05.2022
I alt		0	

6.2 Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser samt primær litteratur

Da eksisterende HTA-rapporter på området ikke blev identificeret, har sekretariatet udarbejdet en bred litteratursøgning i udvalgte bibliografiske databaser med henblik på at indfange systematiske reviews og metaanalyser på tværs af de fire perspektiver i analysen, hvilket udgør andet trin i litteratursøgningen. Sekretariatet har lavet søgningen med synonymer for parameteren Intervention (I) fra PICOS-specifikationen, som består af artificial intelligence og colonoscopy. De øvrige parametre (P, C, O og S) blev udeladt fra søgestrategien for at undgå uhensigtsmæssige begrænsninger.

Sekretariatet har foretaget litteratursøgningen i følgende databaser:

- PubMed (inkluderer Medline)
- Embase
- Cochrane

og har afgrænset søgningen til litteratur fra år 2012- og udvalgte sprog, herunder engelsk, dansk, norsk og svensk. 135 publikationer blev identificeret. Af Tabel 6 fremgår databaser, antal resultater og dato for søgningen.

Tabel 6 - Søgeresultaterne vedrørende systematiske reviews og metaanalyser. I forbindelse med søgningen identificerede sekretariatet 135 systematisk reviews og metaanalyser efter dublethåndtering i EndNote.

Database	Interface	Resultat	Dato
PubMed	PubMed.gov	50	12.05.2022
Embase	Embase.com	125	12.05.2022
Cochrane	Wiley	0	12.05.2022
I alt		175	
Efter dubletsøgning i EndNote		135	

Resultaterne fra litteratursøgningen gennemgås som en del af arbejdet efter godkendelsen af analysedesignet. Såfremt det bliver nødvendigt, laver sekretariatet en tilsvarende søgning efter primærlitteratur tilsvarende tredje trin i litteratursøgningen.

Det bemærkes, at sekretariatet kan supplere den systematiske søgestrategi med en søgning efter 'grå litteratur'.

7

Evidensens kvalitet

Behandlingsrådet vurderer evidensens kvalitet med afsæt i værktøjerne i Tabel 3 (side 30) i Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Behandlingsrådet baserer vurderingen af sundhedsteknologiernes værdi på.

8

Øvrige overvejelser

Fagudvalget bemærker, at AI-understøttet beslutningsstøtte ved koloskopiske undersøgelser af neoplastisk sygdom er et felt i hastig udvikling. Idet analysen fokuserer på CAdE-understøttet koloskopi (første-generations produkter), udelader fagudvalget sundhedsteknologier indenfor eksempelvis computer-understøttet karakterisering (CADx, anden-generations produkter) samt systemer som alarmerer koloskopøren ved utilstrækkelig undersøgelse af tyk- og endetarmens slimhinde (tredje-generations produkter). Fagudvalget bemærker i den sammenhæng, at de eksemplificerede anden- og tredje-generations teknologier med fordel kan indstilles som en større analyse i regi af Behandlingsrådet i fremtiden. På nuværende tidspunkt vurderer fagudvalget dog, at der ikke findes tilstrækkelige kliniske studier til at gøre disse nye teknologier til genstand for en analyse.

9

Referencer

1. Lægehåndbogen, S. Schulze, Polypper i tyk- og endetarm, (2020).
<https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/mave-og-tarm/sygdomme/tyktarm/polypper-i-tyk-og-endetarm/>.
2. Lægehåndbogen, Koloskopi, (2022).
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/undersogelser-og-proever/undersogelser/endoskopi/koloskopi/>.
3. B. Hofstad, S.N. Andersen, A. Nesbakken, [Colorectal polyps]., Tidsskr. Nor. Laegeforen. 127 (2007) 2692–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952154>.
4. M. Rasmussen, Dansk Tarmkræftscreeningsdatabase Årsrapport 2019, 2019.
https://www.sundhed.dk/content/cms/45/61245_aarsrapport2019_dts_til-offentliggoerelse_16032021.pdf.
5. U. Deding, J. Herp, A.L. Havshoei, M. Kobaek-Larsen, M.M. Buijs, E.S. Nadimi, G. Baatrup, Colon capsule endoscopy versus CT colonography after incomplete colonoscopy. Application of artificial intelligence algorithms to identify complete colonic investigations, United Eur. Gastroenterol. J. 8 (2020) 782–789. <https://doi.org/10.1177/2050640620937593>.
6. T. Bjørsum-meyer, B. Schelde-olesen, A. Koulaouzidis, E.S. Nadimi, G. Baatrup, Colonskapse-lendoskopi, Ugeskriftet. (2021) 1–7.
7. S. Schulze, D. Bojer, C.G. Øgard, Koloskopi, (2019).
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/undersogelser-og-proever/undersogelser/endoskopi/koloskopi/> (accessed January 19, 2022).
8. DCCG, DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER, 2015.
9. DCCG, Landsdækkende database for kræft i tyktarm og endetarm - National årsrapport 2020, 2019. <https://dccg.dk/wp-content/uploads/2020/12/DCCG-Årsrapport-2019.pdf>.
10. Morten Rasmussen, A.Z.K. Ragner, Sisse Njor, V.D. Andersen, Dansk Tarmkræftscreeningsdatabase Årsrapport 2019, 2021.
https://www.sundhed.dk/content/cms/45/61245_aarsrapport2019_dts_til-offentliggoerelse_16032021.pdf.
11. Guidelines for koloskopi og patologi Arbejdsgruppen vedr. registrering i screeningsprogrammet for tarmkræft - Guidelines for koloskopi og patologi Arbejdsgruppen, 2014.
12. V. Arndt, H. Merx, C. Stegmaier, H. Ziegler, H. Brenner, Quality of life in patients with colorectal cancer 1 year after diagnosis compared with the general population: A population-based study, J. Clin. Oncol. 22 (2004) 4777–4784. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.02.018>.
13. I. Ratjen, C. Schafmayer, J. Enderle, R. Di Giuseppe, S. Waniek, M. Koch, G. Burmeister, U. Nöthlings, ... W. Lieb, Health-related quality of life in long-term survivors of colorectal cancer and its association with all-cause mortality: A German cohort study, BMC Cancer. 18 (2018) 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5075-1>.
14. A. Repici, M. Badalamenti, R. Maselli, L. Correale, F. Radaelli, E. Rondonotti, E. Ferrara, M. Spadaccini, ... C. Hassan, Efficacy of Real-Time Computer-Aided Detection of Colorectal Neoplasia in a Randomized Trial, Gastroenterology. 159 (2020) 512-520.e7.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.062>.
15. A. Hann, J. Troya, D. Fitting, Current status and limitations of artificial intelligence in colonoscopy, United Eur. Gastroenterol. J. 9 (2021) 527–533.
<https://doi.org/10.1002/ueg2.12108>.
16. M. Taghiakbari, Y. Mori, D. von Renteln, Artificial intelligence-assisted colonoscopy: A review of current state of practice and research, World J. Gastroenterol. 27 (2021) 8103–8122.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i47.8103>.
17. M. Misawa, S.-E. Kudo, Y. Mori, K. Hotta, K. Ohtsuka, T. Matsuda, S. Saito, T. Kudo, ... K. Mori, Development of a computer-aided detection system for colonoscopy and a publicly accessible large colonoscopy video database (with video)., Gastrointest. Endosc. 93 (2021) 960-967.e3. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.07.060>.
18. L. Pfeifer, C. Neufert, M. Leppkes, M.J. Waldner, M. Häfner, A. Beyer, A. Hoffman, P.D. Siersema, ... T. Rath, Computer-aided detection of colorectal polyps using a newly generated deep convolutional neural network, Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. Publish Ah (2021) 662–669. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000002209>.

19. N. Yoshida, K. Inoue, Y. Tomita, R. Kobayashi, H. Hashimoto, S. Sugino, R. Hirose, O. Dohi, ... Y. Itoh, An analysis about the function of a new artificial intelligence, CAD EYE with the lesion recognition and diagnosis for colorectal polyps in clinical practice., *Int. J. Colorectal Dis.* 36 (2021) 2237–2245. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-04006-5>.
20. H. Neumann, A. Kreft, V. Sivanathan, F. Rahman, P.R. Galle, Evaluation of novel LCI CAD EYE system for real time detection of colon polyps., *PLoS One.* 16 (2021) e0255955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255955>.
21. Sundhedsstyrelsen, Anbefalinger vedrørende screening for tyk- og endetarmskræft, (2012). <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2012/Publ2012/Anbefalinger-vedrørende-screening-for-tyk--og-endetarmskræft.ashx>.
22. J.J. Driscoll, O. Rixe, Overall survival: Still the gold standard: Why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials, *Cancer J.* 15 (2009) 401–405. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181bdc2e0>.
23. A. Shaukat, L. Kaalby, G. Baatrup, O. Kronborg, S. Duval, M. Shyne, J.S. Mandel, T.R. Church, Effects of Screening Compliance on Long-term Reductions in All-Cause and Colorectal Cancer Mortality, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 19 (2021) 967-975.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.019>.
24. D.A. Corley, C.D. Jensen, A.R. Marks, W.K. Zhao, J.K. Lee, C.A. Doubeni, A.G. Zauber, J. de Boer, ... C.P. Quesenberry, Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death, *N. Engl. J. Med.* 370 (2014) 1298–1306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1309086>.
25. D.K. Rex, D.J. Ahnen, J.A. Baron, K.P. Batts, C.A. Burke, R.W. Burt, J.R. Goldblum, J.G. Guillem, ... J. Church, Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel, *Am. J. Gastroenterol.* 107 (2012) 1315–1329. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.161>.
26. J. Cohen, Statistical power analysis for the behavioural sciences, 2nd ed., Taylor & Francis Group, 1988.
27. G.M. Cooper, Elements of Human Cancer, (1992). https://books.google.dk/books?id=M_k-NbntrEgC&pg=PA16&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.

10 Fagudvalgets sammensætning

Sammensætning af fagudvalget vedrørende kunstig intelligens (AI) til koloskopi	
Formand	Indstillet af
Gunnar Baatrup Professor, overlæge ved Svendborg Sygehus – Odense Universitetshospital	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Lars Maagaard Andersen Ledende overlæge ved Aalborg Universitetshospital	Region Nordjylland
Mads Lænsø Madsen Medicoingeniør ved Indkøb og Medicoteknik, Region Midtjylland	Region Midtjylland
Rasmus Krøjer Afdelingslæge ved Sydvestjysk Sygehus	Region Syddanmark
Mustafa Bulut Overlæge ved Sjællands Universitetshospital	Region Sjælland
Bo Søndergaard Overlæge ved Amager og Hvidovre Hospital	Region Hovedstaden
Morten Rasmussen Overlæge, ph.d., Chef For Tarmkræftscreeningen i Region Hovedstaden, formand for Tarmkræftscreenings Databasen	NSTS
Camilla Helene Nielsen Specialkonsulent ved Center for IT og Medicoteknologi, Region Hovedstaden	Region Hovedstaden
Peter Beyer Westy Sygeplejerske med specialuddannelse ved Bispebjerg og Frederiksberg Hospital	Region Hovedstaden
Urgur Erman Akademisk medarbejder ved Lægemiddelstyrelsen	Lægemiddelstyrelsen
Henrik Timm Regional Indkøber ved Region Syddanmark	Regionernes Fælles Indkøb

11

Versionslog

Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.0	05.05.2022	Udkast til analysedesign godkendt af Behandlingsrådet
1.1	19.05.2022	Analysedesign publiceret til kvalificering
1.2	16.06.2022	Endelige analysedesign offentliggjort

12 Bilag

12.1 Den større analyses bestanddele

Den større analyse består i udgangspunktet af

- En analyserapport samt filer, der inkluderer beregningsmaterialet for;
- Den sundhedsøkonomiske analyse (ikke offentligt tilgængelig)
- Budgetkonsekvensanalysen (ikke offentligt tilgængelig)

12.2 Analyseforslag

Analyseforslaget vedrørende kunstig intelligens (AI) som beslutningsstøtte ved koloskopiske undersøgelser til diagnosticering af neoplastisk sygdom.