



Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser

2023/ vers. 2.0

Behandlingsrådet

INDHOLD

1	Forkortelser	3
2	Om metodevejledning for større analyser	4
3	Introduktion	5
4	Analysespecifikation	7
5	Analysedesign	8
5.1	Baggrund og introduktion	9
5.2	PICO.....	9
5.3	Klinisk effekt og sikkerhed.....	10
5.4	Patientperspektivet.....	11
5.5	Organisatoriske implikationer.....	13
5.6	Sundhedsøkonomi	14
5.7	Evidensgrundlag.....	18
6	Analyserapport	23
6.1	Introduktion.....	23
6.2	Klinisk effekt og sikkerhed.....	23
6.3	Patientperspektivet.....	26
6.4	Organisatoriske implikationer.....	27
6.5	Sundhedsøkonomi	28
6.6	Fagudvalgets afsluttende vurdering og sammenfatning	29
7	Referencer.....	32
8	Versionslog.....	34

1 Forkortelser

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

2 Om metodevejledning for større analyser

Dette dokument præsenterer Behandlingsrådets metodevejledning for de større analyser.

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

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

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

Metodevejledningen vil blive revideret løbende med afsæt i erfaringer fra udarbejdelsen af Behandlingsrådets større analyser. Metodevejledning vil blive versionsstyret via versionslogbog, se afsnit 8.

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

Det grundlæggende formål med en større analyse er at give Behandlingsrådet de nødvendige oplysninger for at udarbejde en anbefaling vedrørende et bestemt område inden for sundhedsvæsenet. En større analyse tager udgangspunkt i en ofte kompleks problemstilling inden for et bredt genstandsfelt. På baggrund af hver større analyse udarbejder Rådet en anbefaling baseret på fagudvalgets opsummering og vurdering af analysens fund indenfor hver af de fire perspektiver Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske Implikationer og Sundhedsøkonomi.

Rådets anbefaling af en større analyse kan ende ud i at interventionen enten 'anbefales' eller 'ikke anbefales' til national implementering. Endvidere vil anbefalingen ofte indeholde nuancerede beskrivelser som kan indeholde f.eks. opmærksomhedspunkter for implementering, anvendelse og eventuelle særlige lokale forhold der taler enten for eller imod anvendelse af interventionen.

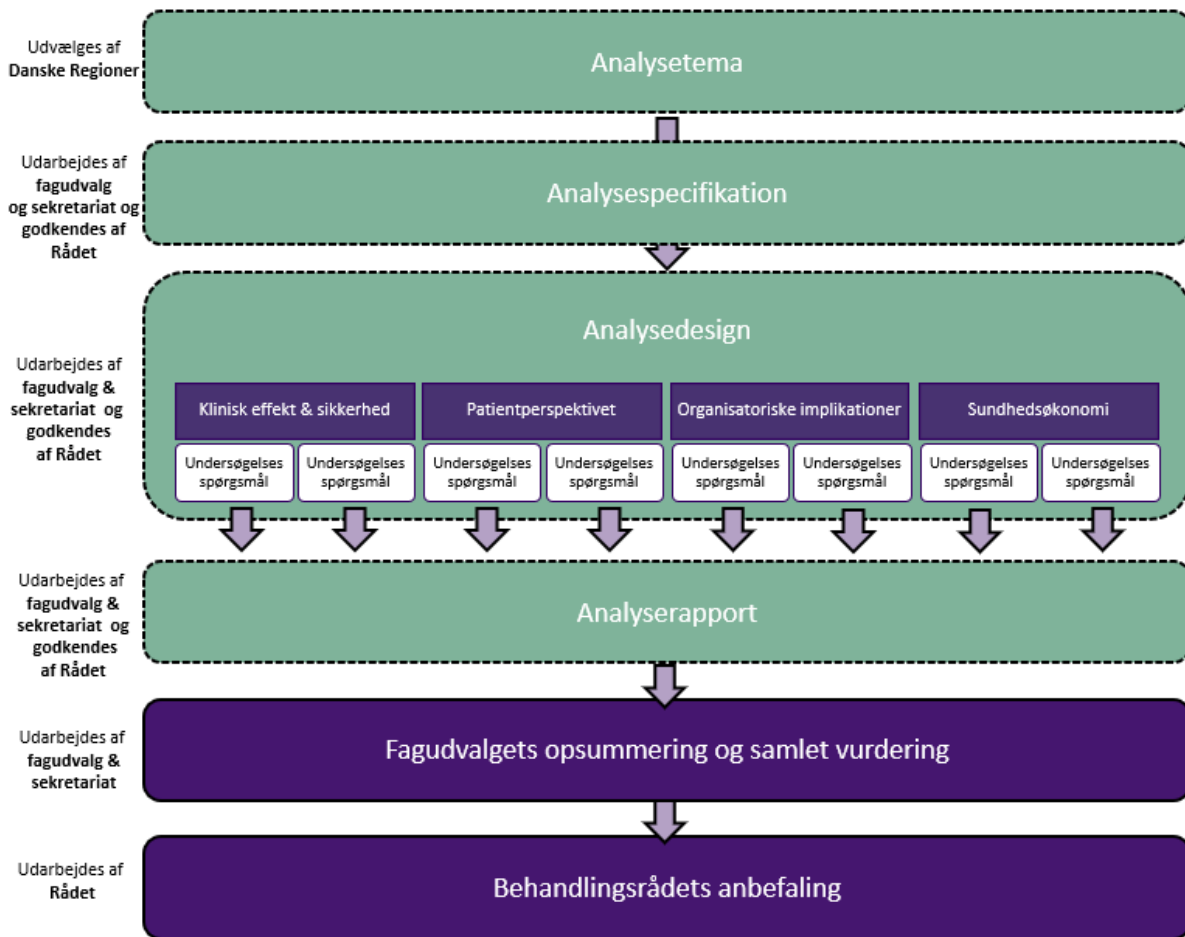
'Sundhedsteknologi' bruges i de større analyser og i evalueringer som samlebetegnelse for medicinsk udstyr, diagnostik, behandling, genoptræning, forebyggelse og organisations- og samarbejdsformer, der indgår i leveringen af sundhedsydelser. I Behandlingsrådets større analyser bruges termen 'alternativer'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

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

Grundet Behandlingsrådets brede genstandsfelt er det ikke muligt at opstille en fuldstændig standardiseret metodik, der kan anvendes på tværs af Behandlingsrådets forskellige større analyser. I udgangspunktet skal alle større analyser dog besvare de(t) respektive analysespørgsmål ved at afdekke de samme fire perspektiver uanset analysens tema i øvrigt: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektiv, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi.

For hvert af de fire perspektiver kan den større analyse fokuseres yderligere i det analysedesign som fagudvalget opstiller. Præciseringen kan udmøntes ved hjælp af en række konkrete undersøgelsesspørgsmål, som inden for det enkelte perspektiv operationaliserer analysespørgsmålet. Særligt for Patientperspektivet og Organisatoriske implikationer kan udarbejdelsen af undersøgelsesspørgsmål bidrage til, at den større analyse fokuseres på de elementer, som vurderes vigtigst i forhold til at kunne udarbejde en efterfølgende anbefaling. De inkluderede undersøgelsesspørgsmål besvares dog altid i relation til den PICO-sammensætning, som er opstillet for analysespørgsmålet. Det forekommer væsentligt for særligt Patientperspektivet og Organisatoriske implikationer, at disse kan have enten større eller mindre grad af væsentlighed alt afhængigt af det pågældende analysetema og efterfølgende PICO præcisering.

Sammenhængen mellem analysetema, -specifikation, -design, -rapport og anbefaling er illustreret i Figur 1 og beskrives nærmere i de efterfølgende kapitler. Nærmere beskrivelse af Rådets udarbejdelse af anbefalingen fremgår af [Behandlingsrådets proceshåndbog afsnit 7.9](#).



Figur 1 - Primære milepæle i Behandlingsrådets større analyser.

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

4 Analyzespecifikation

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

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

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

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

Foruden et overblik over, hvad alternativerne indebærer og hvad sammenligningsgrundlaget er mv., vil analyzespecifikationen indeholde indledende litteratursøgninger for at afdække området og dermed give en indikation af det forventede evidensniveau, der er til stede for de følgende perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer, og Sundhedsøkonomi. Når Rådet godkender analyzespecifikationen og dermed igangsætter analysen, gøres det med udgangspunkt i det foreløbige formulerede analysespørgsmål og dennes definerede PICO-sammensætning. For beskrivelse af processen for udarbejdelse af analyzespecifikation, henvises til Behandlingsrådets proceshåndbog kapitel 7 som fremgår af [Behandlingsrådets hjemmeside](#).

5 Analyzedesign

Analyse-designet udgør fagudvalgets ramme for, hvordan den større analyse skal udføres. Analyse-designet udarbejdes af fagudvalget med bistand fra sekretariatet og godkendes af Rådet. Det godkendte analyse-design offentliggøres på Behandlingsrådets hjemmeside. Analyse-specifikationen er udgangspunktet for fagudvalgets arbejde med at udarbejde analyse-designet, hvori fagudvalget har muligheden for at tilpasse analyse-spørgsmålet. Fagudvalget har i forbindelse med arbejdet med tilpasning af analyse-spørgsmål og udarbejdelse af analyse-designet mulighed for at trække den større analyse i andre retninger end der oprindeligt er lagt op til i analyse-specifikationen, hvis de vurderer, dette er mere relevant. Der kan være vægtige grunde til ændringer i den større analyse fokus. Det kan f.eks. skyldes nuancer vedrørende klinisk fokus og interesse, men også tilgængelighed af evidens, som foreskriver, at fokus ændres. Hvis analyse-designet er væsentligt forskelligt fra det, der er lagt op til i analyse-specifikationen, bør der medfølge en begrundelse for fagudvalgets ændringer når analyse-designet skal foreligges for Rådet.

Analyse-designet fungerer som protokol for, hvordan fagudvalget og sekretariatet vil tilgå den større analyse, herunder f.eks. valg af intervention(er), komparator(er), effektmål og undersøgelse-spørgsmål. Analyse-designet udgør en *a priori*-specificering af, hvordan den større analyse ideelt set skal udarbejdes. Analyse-designet tager udgangspunkt i analyse-spørgsmål, som besvares via belystningen af de fire perspektiver..

For hvert af de fire perspektiver skal fagudvalget opstille en række undersøgelse-spørgsmål, som vurderes at kunne understøtte besvarelsen af analyse-spørgsmålet i en sådan grad, at Rådet forventeligt vil kunne afgive en anbefaling på baggrund af den større analyse.

Fagudvalget opfordres generelt til at begrænse det totale antal undersøgelse-spørgsmål. Dette skyldes at fagudvalget kun bør inkludere de undersøgelse-spørgsmål, der vurderes at være udslagsgivende for den større analyse udfald og dermed give et tilstrækkeligt informeret grundlag til udarbejdelsen af en national anbefaling.

Tabel 1 giver et overblik over analyse-designets væsentligste bestanddele.

Tabel 1 – Analyse-designet bestanddele. Tabellen giver en oversigt over de væsentligste afsnit i analyse-designet. Under de enkelte afsnit udfoldes hvordan bestanddele håndteres i udarbejdelsen af et analyse-design.

Analyse-designets bestanddele	Afsnit
Introduktion Baggrundsinformation om alternativernes anvendelsesområde, herunder fagudvalgets vurdering af størrelsen på patient- eller målpopulationen (information om prævalens og/eller incidens) samt væsentlige karakteristika vedrørende alternativene.	5.1
PICO Analyse-spørgsmål og tilhørende angivelse af population, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO)	5.2
Klinisk effekt og sikkerhed Angivelse af hvordan Klinisk effekt og sikkerhed bør afdækkes	5.3
Patientperspektivet Angivelse af hvordan Patientperspektivet bør afdækkes	5.4
Organisatoriske implikationer Angivelse af hvordan Organisatoriske implikationer bør afdækkes	5.5

Sundhedsøkonomi Angivelse af hvordan den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen bør udarbejdes.	5.6
Evidensgrundlag Søgestrategi(er) for publiceret videnskabelig litteratur, som sekretariatet og fagudvalget kommer til at basere den større analyse på, så vidt dette er relevant	5.7

5.1 Baggrund og introduktion

I analysedesignets introduktion og baggrundsafsnit udfolder fagudvalget den problemstilling som den større analyse beskæftiger sig med.

I denne forbindelse skal fagudvalget beskrive den større analyses genstandsfelt, og herunder de behandlings/diagnostiske alternativer, den inkluderer. Herunder vil det ofte være relevant at beskrive den nuværende anvendelse af de inkluderede alternativer i det danske sundhedsvæsen. Yderligere kan det være relevant at udfolde en sygdomstilstand, patient- eller målpopulation, herunder prævalensen og incidensen af denne.

5.2 PICO

Til et analysespørgsmål knyttes definitioner af patient- eller målpopulationen (population), de konkrete interventioner (intervention), deres komparatorer (comparator) og de relevante effekt- og sikkerhedsmål (otcome). Disse parametre forkortes 'PICO'.

PICO-sammensætningen anvendes til at konkretisere analysespørgsmålet, og danner rammen for, hvordan de fire perspektiver skal afdækkes. Afdækning af Patientperspektivet, de Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi vil dog primært tage afsæt i den definerede population samt intervention og komparator. Hvad PICO indebærer, uddybes i det følgende:

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

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 analyser er setting vigtig at definere og inkludere i forhold til det overordnede analysespørgsmål og evt. screening af litteratur. I andre større analyser vil setting være mindre afgørende og kan efter behov udelades fra belysningen af de enkelte perspektiver.

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

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

¹ I dansk klinisk praksis

² Behandlingsalternativ, som foregiver at være den undersøgte intervention, dog uden reel behandlingseffekt, f.eks. anvendt som komparator i et randomiseret kontrolleret studie.

Det vil ofte være relevant at sammenligne en række interventioner indbyrdes, hvormed de udgør hinandens komparatorer.

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

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

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

Ved analyser af diagnostiske interventioner benyttes en anden rammesætning jf. afsnit 5.3.4.

5.3 Klinisk effekt og sikkerhed

Fagudvalget definerer ét eller flere kliniske undersøgelsesspørgsmål med afsæt i det konkrete analysespørgsmål og den definerede PICO. Undersøgelsesspørgsmålene har til formål at danne rammerne for, hvordan alternativerne vurderes i relation til den kliniske effekt og sikkerhed. Undersøgelsesspørgsmålene kan inkludere flere kritiske og vigtige effektmål, som danner grundlag for vurderingen.

5.3.1 Vægtning af effektmål

Fagudvalget sorterer jf. GRADE-metodikken [7] effektmål med afsæt i, hvor vigtige de anses at være for vurderingen af alternativerne i den større analyse. Dette resulterer i en klassificering af hvert effektmål som én af følgende kategorier:

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

Vægtningen foretages i analysedesignet, og benyttes i vurderingen af evidenskvaliteten (se afsnit 6.6.1). Kun effektmål, der vurderes kritiske eller vigtige for vurderingen, danner grundlag for vurderingen af Klinisk effekt og sikkerhed. Alternativernes betydning for og påvirkning af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet bør altid vægtes som et kritisk effektmål, medmindre der er konkrete argumenter imod dette. Mindre vigtige effektmål inkluderes ikke i den større analyse.

5.3.2 Mindste klinisk relevante forskel

Når det er muligt, kan fagudvalget i analysedesignet specificere de mindste klinisk relevante forskelle (MKRF) for de udvalgte effektmål. De mindste klinisk relevante forskelle er et udtryk for den absolutte

³ 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 intervention 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.

⁴ Hhv. *adverse events* og *adverse reactions*.

forskel i effekt, som vurderes at have klinisk betydning for patienten, og som i klinisk praksis er afgørende for, om ét alternativ vil være at foretrække frem for et andet. For hyppigt anvendte 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 MKRF bero på fagudvalgets vurdering. 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 6.6).

MKRF bruges til tolkning af resultaterne, samt til vurderingen af evidenskvalitet, jf. unøjagtighedsdomænet i GRADE-vurderingen, se afsnit 6.6.1. Foruden MKRF, fremgår det af analysedesignet hvilken måleenhed som MKRF relaterer sig til. For dikotome effektmål opgøres effektforskelle, foruden på den absolutte skala hvorpå MKRF defineres, også altid på den relative skala, se afsnit 6.2.2.

5.3.3 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 eller indbyrdes over for hinanden. Det er i forbindelse med de større analyser ikke muligt at igangsætte nye studier til indsamling af evidens til analysen af Klinisk effekt og sikkerhed.

Hvis muligt, skal analysen af Klinisk effekt og sikkerhed baseres på randomiserede kontrollerede forsøg, men der kan være tilfælde, hvor denne type studier ikke foreligger, eller hvor det er relevant at inddrage data fra f.eks. observationelle studier (se afsnit 6.2.2.4). Det bemærkes, at det for visse typer af alternativer enten ikke er plausibelt, muligt eller etisk forsvarligt at foretage randomiserede kontrollerede forsøg.

5.3.4 Diagnostiske interventioner

For diagnostiske interventioner gælder en række særlige omstændigheder. For eksempel 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.

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

Behandlingsrådets metodiske tilgang til diagnostiske tests er yderligere udfoldet i det tekniske bilag for analyse af diagnostiske interventioner, som fremgår af [Behandlingsrådets hjemmeside](#). Ydermere henvises der til GRADE⁶-håndbogen [8] samt Sundhedsstyrelsens Håndbog for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer [4].

5.4 Patientperspektivet

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

Med begrebet 'patient' forstås en bruger af de alternativer, som er inkluderet i den større analyse, herunder patienter, tidligere patienter, brugere og pårørende. Begrebet 'patient' vil fremover

⁵ Studier der følger patientforløbet fra test, gennem behandling og til endeligt udfald.

⁶ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

blive anvendt og repræsentere ovenstående forståelsesramme. Sundhedsprofessionelle/sundheds-personale som brugere er ikke indeholdt i patientbegrebet. Deres interaktion med alternativerne forventes afdækket i belysningen af de Organisatoriske implikationer af alternativerne (jf. afsnit 5.5).

5.3.1. Udvælgelse af fokusområder

Det er fagudvalgets rolle i arbejdet med analysedesignet at definere og specificere, hvordan Patientperspektivet skal afdækkes i den større analyse. Fagudvalgets patientrepræsentanter har en vigtig rolle i udarbejdelsen og udvælgelsen af undersøgelsesspørgsmål. 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.

Undersøgelsesspørgsmål på Patientperspektivet kan f.eks. vedrøre:

- forventning til og erfaringer med den undersøgte teknologi
- tilfredshed med den undersøgte teknologi
- efterlevelse af behandlingen (compliance/adherence)
- oplæring og evt. forhold vedr. sundhedskompetencer
- sociale forhold, herunder familie- og arbejdsliv
- relationelle 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

Denne viden kan ligeledes belyse eventuelle implikationer på strukturelt niveau, f.eks. vedrørende tilgængeligheden af den undersøgte teknologi grundet forskel i tilbud og/eller begrænsninger, såsom blindhed eller immobilitet, som kan øge eller mindske uligheden i sundhed.

Omfanget af Patientperspektivet i en konkret større analyse vil altid afhænge af analysespørgsmål og den definerede PICO-sammensætning. Hvis den større analyse f.eks. vedrører medicinsk udstyr, der anvendes ved en operation under fuld narkose, som ikke påvirker patientens behandlingsforløb, vil Patientperspektivet sandsynligvis inddrages i mindre grad, typisk ved en systematisk eller fokuseret litteratursøgning af den undersøgte teknologi. Drejer den større analyse sig derimod om f.eks. diabetesmonitorering foretaget af patienten i eget hjem, vil Patientperspektivet sandsynligvis være bærende for den større analyse. Omfanget af Patientperspektivet beror på fagudvalgets konkrete vurdering. Det er ikke relevant at inkludere generelle betragtninger om sygdomsområdet mv. i analysen, da det er den undersøgte teknologi, der er væsentlig for belysningen af Patientperspektivet. F.eks. vil en belysning af Patientperspektivet om diabetesmonitorering foretaget af patienten i eget hjem ikke omhandle oplevelser og erfaringer med at leve med type 1 diabetes, men fokusere på brugen af teknologien.

5.4.1 Valg af metodik

Analysedesignet indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang, som fagudvalget finder hensigtsmæssig at anvende for at kunne besvare undersøgelsesspørgsmålene. Valget af metodisk tilgang samt nærmere design vil afhænge af de(t) konkrete undersøgelsesspørgsmål og specificeres af fagudvalget i samarbejde med sekretariatet. Alternativernes 'modenhed' kan have betydning for, hvordan Patientperspektivet forventes belyst.

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. Hvis der er behov for mere viden til at besvare de(t) konkrete undersøgelsesspørgsmål, kan fagudvalget indhente ny empiri, f.eks. via interviews og spørgeskemaundersøgelser (se afsnit 5.7.2).

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

For beskrivelse af, hvordan Behandlingsrådet videre analyserer evidensgrundlaget og afrapporterer resultater på Patientperspektivet, se afsnit 6.3.

5.5 Organisatoriske implikationer

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

Med begrebet 'organisatoriske implikationer' forstås de konsekvenser, som forventeligt sker i interaktionen mellem alternativerne og den omkringliggende organisation, de anvendes i. Med 'organisation' forstås de forskellige fag- og personalegrupper indenfor sundhedsvæsenet, som er involveret i anvendelsen af de undersøgte alternativer. Derudover indeholder begrebet 'organisation' den ramme hvori de relevante fag- og personalegrupper arbejder, f.eks. hospitalsafdelinger, speciallægepraksis, hjemmesygepleje mm.

Formålet med belysningen er bl.a. at give Behandlingsrådet og andre relevante aktører et indblik i, om der er behov for organisatoriske ændringer, tiltag i behandlingspraksis eller væsentlige opmærksomhedspunkter ved en eventuel implementering eller udfasning af alternativer. Afsnit 5.5.1 angiver fokusområder, som kan være relevante til belysning af Organisatoriske implikationer.

5.5.1 Udvalgelse af fokusområder

Det er fagudvalgets rolle i arbejdet med analysedesignet at definere og specificere, hvordan Organisatoriske implikationer skal belyses i den større analyse. Fagudvalgets kliniske repræsentanter har en vigtig rolle i udarbejdelsen og udvælgelsen af undersøgelsesspørgsmål. 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.

Undersøgelsesspørgsmål på Organisatoriske implikationer kan f.eks. vedrøre:

- Aktuell opgørelse over udbredelse og anvendelse af alternativerne på tværs af de fem regioner
- Sundhedspersonalets og evt. øvrige faggruppers holdninger og erfaringer med anvendelse af alternativerne i klinisk praksis
- Påvirkning af personalets kliniske praksis ved anvendelse af interventionen med fokus på forhold som interventionen formodes at kunne ændre/forbedre f.eks. arbejdskraftbesparende fokus, arbejdsmiljø fokus, øget tilgængelighed af teknologi mm.
- Ændringer i arbejds gange ved anvendelse af alternativerne
 - 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 interventionen 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 større analyse vil altid afhænge af analyse spørgsmål og den definerede PICO-sammensætning. Omfanget af Organisatoriske implikationer beror på fagudvalgets konkrete vurdering. Fagudvalget vil derfor angive, i analysedesignet, i hvor høj grad de Organisatoriske implikationer skal udfoldes samt identificere og udvælge de relevante undersøgelsesspørgsmål til at danne ramme for belysningen af dette perspektiv. Fastlæggelse af undersøgelsesspørgsmål medvirker dermed til afklaring af hvilken type evidens, der bør inkluderes i perspektivet.

5.5.2 Valg af metodik

Analysedesignet indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang, som fagudvalget finder hensigtsmæssig at anvende for at kunne besvare undersøgelsesspørgsmålene. Valget af metodisk tilgang samt nærmere design vil afhænge af de(t) konkrete undersøgelsesspørgsmål og specificeres af fagudvalget i samarbejde med sekretariatet. Alternativernes 'modenhed' kan have betydning for, hvordan Organisatoriske implikationer forventes belyst.

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. Efter screeningen af litteraturen på området kan fagudvalget beslutte, at det er nødvendigt for belysning af de Organisatoriske implikationer at indsamle ny empiri f.eks. via interviews og spørgeskemaundersøgelser (se afsnit 5.7.2).

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.

Organisatoriske implikationer bør belyses af klinikere og øvrige personalegrupper samt regionale planlæggere, som vurderes repræsentative for de brugere, som alternativene forventeligt vil blive anvendt af eller allerede anvendes af. Respondenter skal findes, hvor det er relevant og gerne så repræsentativt på tværs af geografiske områder mv. Det vigtige er, at respondenterne forventeligt er repræsentative og kan afspejle det samlede billede af de Organisatoriske implikationer ved implementering eller udfasning på tværs af landets fem regioner.

For beskrivelse af, hvordan Behandlingsrådet videre analyserer evidensgrundlaget og afrapporterer resultater på Organisatoriske implikationer, se afsnit 6.4.

5.6 Sundhedsøkonomi

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

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

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

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 større analyse i Behandlingsrådet, samt de afsnit hvori det metodiske element er uddybet.

Element	Metodiske rammer	Afsnit
Analysemetode	Omkostningsanalyse Omkostningskonsekvensanalyse Omkostningseffektivitetsanalyse Cost-utility analyse	5.6.3
Komparator	De(n) alternativ(er), som udgør bedste eksisterende behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis	5.6.4
Analyseperspektiv	Samfundsperspektiv (med begrænsninger)	5.6.7
Tidshorisont	Tidshorisonten for analysen bør være så lang, at alle væsentlige forskelle i relevante sundhedsmæssige effekter og omkostninger mellem de inkluderede alternativer indgår	5.6.2
Diskontering	Den til enhver tid gældende diskonteringsrente fra Finansministeriet skal benyttes for både kliniske effektmål og omkostninger	5.6.6
Måling af sundhedseffekter	De(t) effektmål der vurderes mest relevant(e) for at opnå en fyldestgørende effektvurdering for de inkluderede alternativer	5.6.1 og 5.6.3
Metode til at håndtere usikkerheder	Probabilistisk og deterministiske følsomhedsanalyser	5.6.8

5.6.1 Evidensgrundlag

Hvis der via litteratursøgningen (jf. afsnit 5.7) eller som følge af forhåndskendskab er identificeret eksisterende sundhedsøkonomiske analyser af én eller flere alternativer i den større analyse, kan fagudvalget og sekretariatet anvende disse i forbindelse med udarbejdelsen af den sundhedsøkonomiske analyse i det omfang, det er meningsfuldt. Eksisterende sundhedsøkonomiske analyser kan bruges som referencer til at evaluere plausibiliteten af resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse.

Det vil sjældent være muligt at anvende resultaterne af eksisterende sundhedsøkonomiske analyser direkte i Behandlingsrådets sundhedsøkonomiske analyse. I visse tilfælde kan modelstruktur, antagelser og datainputs dog anvendes på f.eks. sandsynligheder eller 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.

5.6.2 Tidshorisont

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

5.6.3 Analysemetode

Valget af analysemetode afhænger af de inkluderede alternativer og de(t) anvendte effektmål, som indgår i den større analyse. Fagudvalget angiver i analysedesignet hvilken analysemetode, der skal anvendes, herunder fulde sundhedsøkonomiske analyser. Fagudvalget kan også vurdere, at en omkostningsanalyse er tilstrækkelig, hvis det i udarbejdelsen af analysedesignet vurderes, at der er belæg for, at dette er den mest informative analyse. Hvis fagudvalget beslutter, at en fuld sundhedsøkonomisk analyse er relevant og nødvendig, kan denne udgøres af enten en omkostningskonsekvensanalyse⁷, en omkostningseffektivitetsanalyse⁸ eller en *cost-utility* analyse⁹.

Hvis det i gennemgangen af den kliniske effekt og sikkerhed (afsnit 6.2) fremkommer, at MKRF ikke er opnået for et eller flere effektmål, er det tilstrækkeligt at udføre en omkostningsanalyse til trods for, at analysedesignet oprindeligt angav en fuld sundhedsøkonomisk analyse.

Hvis analysedesignet foreskriver en omkostningskonsekvensanalyse, skal denne tage udgangspunkt i alle de effektmål, som er blevet vurderet kritiske for den større analyse, jf. afsnit 5.3.1. Omkostningskonsekvensanalysen suppleres af en omkostningseffektivitetsanalyse på det kritiske effektmål, som vurderes mest informativt af fagudvalget.

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

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

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

5.6.4 Komparator

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

5.6.5 Anvendelse af sundhedsøkonomiske modeller

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

⁷ Omkostningskonsekvensanalyse er en sundhedsøkonomisk analyse, som sammenligner omkostninger og flere forskellige konsekvenser af en intervention og relevante alternativer. I omkostningskonsekvensanalysen præsenteres differencen i omkostninger og effekter separat.

⁸ Omkostningseffektivitetsanalysen er en analysemetode, hvor man udregner en ratio mellem hhv. differencen i de sundhedsmæssige gevinster og differencen i omkostningerne ved en given intervention og dennes komparator(er). Effektmålet opgøres sædvanligvis i form af naturlige enheder, såsom leveår, blodtryksfald (mmHg), infektionstilfælde mv.

⁹ *Cost-utility* analysen opfattes ofte som en undergruppe af omkostningseffektivitetsanalyserne, hvor effektmålet er opgjort i f.eks. kvalitetsjusterede leveår (QALYs).

flere repræsentative sundhedsøkonomiske modeller. Se også det tekniske bilag vedrørende sundhedsøkonomisk modellering.

5.6.6 Diskontering

Effekt og omkostninger afreporteres som nutidsværdier. For effekter og omkostninger, der forekommer i fremtiden, anvendes en årlig diskonteringsrente svarende til den til enhver tid gældende samfundsøkonomiske diskonteringsrente fra Finansministeriet [9].

Effekt og omkostninger afreporteres som nutidsværdier. For effekter og omkostninger, der forekommer i fremtiden, anvendes en årlig diskonteringsrente svarende til den til enhver tid gældende samfundsøkonomiske diskonteringsrente fra Finansministeriet [9].

5.6.7 Perspektiv og omkostningsopgørelse

Den sundhedsøkonomiske analyse anvender et begrænset samfundsperspektiv. Alle omkostninger inden for alle berørte sundhedssektorer skal inkluderes, heriblandt på hospitaler, i almen praksis, speciallægepraksis, hjemmepleje, plejehjem og sundhedsplejersker og omkostninger til hjælpemidler samt socialområdet. På samme måde skal patientens og pårørendes behandlingsrelaterede omkostninger i form af tidsforbrug, transportomkostninger og receptpligtig medicin inkluderes, dog skal produktivitetstab som patienter og pårørende måtte opleve, ikke inkluderes, iht. Behandlingsrådets rammer.

Se det tekniske bilag om vejledning til omkostningsopgørelse for uddybning af, hvordan omkostninger opgøres i Behandlingsrådets udarbejdelse af sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalyse.

5.6.8 Følsomhedsanalyser

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

Hvis den sundhedsøkonomiske analyse består af en omkostningskonsekvensanalyse, er det tilstrækkeligt at foretage følsomhedsanalyserne med udgangspunkt i omkostningseffektivitetsanalysen på det mest kritiske effektmål (jf. afsnit 5.6.3), medmindre fagudvalget foreskriver andet i analysedesignet.

Følsomhedsanalyserne kan f.eks. have til formål at undersøge hvordan metodologiske antagelser kan påvirke resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, herunder valg af tidshorisont og diskonteringsrente. Ligeledes kan det være relevant at undersøge forventeligt betydende strukturel usikkerhed, herunder (hvor det er relevant) funktioner anvendt til ekstrapolering af data ud over den observerede tidshorisont (jf. det tekniske bilag vedrørende sundhedsøkonomisk modellering).

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

Se det tekniske bilag vedrørende følsomhedsanalyse for yderligere information om *best case/worst case* scenarieanalyser og probabilistisk følsomhedsanalyse.

5.6.9 Budgetkonsekvensanalyse

Foruden den sundhedsøkonomiske analyse udarbejder fagudvalget og sekretariatet en budgetkonsekvensanalyse, som viser den forventede påvirkning af de regionale sundhedsbudgetter, beregnet samlet for de fem regioner, ved en anbefaling fra Behandlingsrådet. Budgetkonsekvensanalysen skal anskueliggøre de budgetmæssige konsekvenser over en tidsperiode på fem år ved en given anbefaling. Budgetkonsekvenserne skal angives separat for hvert af de fem år. Budgetkonsekvensanalysen udgøres af estimater for bl.a. forventet markedsoptag af alternativerne samt prævalens, incidens og andre relevante forhold (f.eks. pukkelfrikling) for den samlede patientpopulation, som forventes behandlet.

Se tekniske bilag bl.a. 'Vejledning til omkostningsopgørelse' og 'Vejledning til udarbejdelse af budgetkonsekvensanalyse' for yderligere information omkring udarbejdelse af budgetkonsekvensanalyse.

5.7 Evidensgrundlag

For hvert af de fire perspektiver, som kan afdækkes i forbindelse med den større analyse, kan der anvendes forskelligartet evidens, som er beskrevet mere dybdegående i de respektive afsnit i forbindelse med analysedesignet (afsnit 5.3, 5.4, 5.5 og 5.6).

Ved afdækning af de fire perspektiver bør fagudvalg og sekretariat som udgangspunkt altid konsultere den eksisterende publicerede litteratur. I tillæg hertil er det, som tidligere nævnt, muligt at indhente ny empiri i forbindelse med afdækning af Patientperspektivet og de Organisatoriske implikationer. Dette kan f.eks. inkludere udførelsen af interviews eller spørgeskemaundersøgelser til afdækning af eksempelvis patienternes præferencer, oplevelser og erfaringer med anvendelsen af de undersøgte alternativer samt tidsforbrug ifm. udførsel af forskellige procedurer og arbejdsgange der kan anvendes til omkostningsopgørelse til den sundhedsøkonomiske analyse. Indhentning af yderligere evidens i forbindelse med Patientperspektivet og de Organisatoriske implikationer er yderligere beskrevet i afsnit 5.7.2. De sundhedsøkonomiske analyser kan baseres på ekspertudtalelser og antagelser, for så vidt det er nødvendigt og meningsfuldt. Det er grundet tidsperspektivet for de større analyser ikke muligt at indhente yderligere evidens på den kliniske effekt og sikkerhed ved alternativerne.

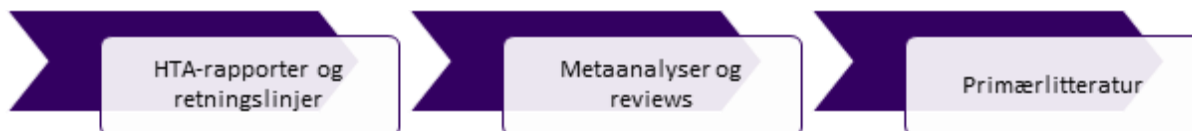
5.7.1 Litteratursøgning

For at sikre systematik og transparens i forhold til identifikation af datakilder, der benyttes i analysen foretager sekretariatet i samarbejde med fagudvalget en eller flere litteratursøgninger. Disse søgninger har til formål at identificere eksisterende publiceret litteratur, der belyser alternativerne, eller dele af alternativerne inden for de fire perspektiver.

Der foretages en systematisk litteratursøgning for Klinisk effekt og sikkerhed. Derudover vil det oftest være relevant med en fokuseret litteratursøgning for Patientperspektivet og det Sundhedsøkonomiske perspektiv. Det Organisatoriske perspektiv kræver ofte en litteratursøgning som både kan være fokuseret, men også kan identificere forskellige typer grå litteratur, se afsnit 5.7.1.4. For de tre sidstnævnte perspektiver gælder, at evidensen ikke altid er direkte overførbart til danske forhold, og belysning af perspektiverne kan derfor suppleres med indsamling af empiri, hvor dette vurderes relevant jf. afsnit 5.7.2.

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

Sekretariatet og fagudvalget udarbejder den større analyse med udgangspunkt i resultaterne fra litteratursøgning(er). Identifikation af eksisterende litteratur vedrørende alternativerne foretages i følgende tre trin, som vist i Figur 2.



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

5.7.1.1 Eksisterende HTA-rapporter og evidensbaserede retningslinjer

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

I tilfælde hvor der identificeres potentielt relevante HTA-rapporter eller evidensbaserede retningslinjer, vurderer fagudvalget, om disse kan anvendes helt eller delvist i Behandlingsrådets vurdering af alternativerne. Fagudvalgets vurdering tager udgangspunkt i AGREE (afsnit 6.6.2, Tabel 4) og inkluderer bl.a.:

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

Til trods for at der findes en HTA eller retningslinje, som vurderes værende af tilstrækkelig kvalitet og relevans for den større analyses tema og/eller alternativer, vil det ofte være hensigtsmæssigt at reevaluere alle eller nogle af den større analyses perspektiver. Det kan f.eks. vedrøre de Organisatoriske implikationer, hvor det ofte vil være relevant, hvis der er tale om en ikke-dansk HTA eller retningslinje, da organisatoriske forhold ofte er væsentligt forskellige mellem forskellige lande, og analysen derfor ikke med sikkerhed vil være overførbare. Af samme grund vil det også ofte være relevant at foretage en sundhedsøkonomisk analyse tilpasset danske forhold. Af denne grund vil der være situationer, hvor Behandlingsrådets større analyse kan basere sig på *dele* af en allerede publiceret vurdering af den større analyses tema eller alternativer. Fagudvalget træffer den endelige beslutning om, hvorvidt den større analyse kan baseres på en eksisterende HTA eller evidensbaseret retningslinje.

5.7.1.2 Metaanalyser, reviews og primærlitteratur

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

Der udføres altid en systematisk litteratursøgning i analysen af den kliniske effekt og sikkerhed forbundet med interventionen. Litteratursøgningen efter reviews, metaanalyser og primærstudier af den kliniske effekt og sikkerhed forbundet med interventioner udføres i følgende databaser:

- PubMed (Medline)
- [Embase](#)
- Cochrane Library

I visse tilfælde kan det være relevant at søge i specialiserede databaser, f.eks. PsycINFO eller CINAHL, hvis det vurderes at disse databaser kan indeholde relevante studier, som ikke kan fremfindes via PubMed, Embase eller Cochrane.

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

- PsycINFO
- CINAHL

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

5.7.1.3 Dokumentation af litteratursøgning og -udvælgelse

Behandlingsrådets sekretariat dokumenterer alle litteratursøgninger med valg af databaser (inkl. udbydere), søgestreng fra alle databaser samt dato for søgning i bilag til de større analyser. Fagudvalget og sekretariatet screener søgeresultaterne identificeret i litteratursøgningerne for at udvælge litteratur jf. PICO-specifikation. In- og eksklusionskriterier fremgår af selve analyserapporten ligesom beskrivelse af processen for identifikation og udvælgelse af studier. Til screening af referencerne fra litteratursøgningerne benytter sekretariatet programmet Covidence, hvor der først screenes på titel- og abstractniveau og derefter ved gennemlæsning af fuldtekst. Denne udvælgelsesproces bliver dokumenteret i et PRISMA¹⁰-flowdiagram. Der henvises i øvrigt til Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (kapitel 4) [10] for god praksis vedrørende søgning efter og udvælgelse af litteratur.

5.7.1.4 Grå litteratur og ekspertudtalelser

I tilfælde, hvor analysen af de fire perspektiver, eller dele af disse, ikke behørigt kan baseres på eksisterende publiceret, fagfællebedømt og systematisk fremsøgt litteratur (som nævnt i afsnit 5.7.1.1 og 5.7.1.2), kan andre kilder til litteratur anvendes, herunder 'grå litteratur'. Med 'grå litteratur' menes litteratur, der ikke er publiceret kommercielt via forlag, og som ofte ikke kan findes via bibliografiske databaser, såsom PubMed og Cochrane Library. 'Grå litteratur' omfatter bl.a. tekniske rapporter, arbejdsrapporter, konferencepublikationer, ph.d.-afhandlinger, specialer, myndighedsmateriale mv.

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

5.7.2 Indsamling af empiri

Når fagudvalget vurderer, at evidensgrundlaget, der er tilgængeligt i litteraturen (videnskabelig og 'grå'), ikke er fyldestgørende til at kunne besvare undersøgelsesspørgsmålene inden for Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og til dels også Sundhedsøkonomi, kan fagudvalget beslutte, at der skal indsamles empiri. Det er et kriterium for igangsættelse af al indsamling af empiri, at fagudvalget vurderer, at den indsamlede empiri kan bidrage med nødvendig viden til besvarelse af analysespørgsmålet, vil være af afgørende betydning for kvaliteten af analyserapporten og potentielt udslagsgivende for de endelige anbefalinger.

Følgende kriterier skal derfor gøre sig gældende, før der vil blive truffet beslutning om indsamling af empiri;

1. Der skal være tilstrækkelige ressourcer tilgængelige, herunder en realistisk tidshorisont og arbejdskraft.
2. Yderligere empiri/evidens må forventes at være afgørende for i sidste ende at kunne besvare analysespørgsmålet.

Hvis fagudvalget og sekretariatet vurderer, at ovenstående kriterier er opfyldt, kan der igangsættes indsamling af empiri. I den forbindelse skal det besluttes, hvilken undersøgelsesmetode og hvilket design, der skal udarbejdes, for at Behandlingsrådet kan besvare de(t) konkrete undersøgelsesspørgsmål.

Patientperspektivet og Organisatoriske implikationer kan belyses ved brug af kvalitative og kvantitative undersøgelsesmetoder. Valget af metode afhænger af hvilke(t) undersøgelsesspørgsmål, der skal besvares i den pågældende analyse. De metoder, Behandlingsrådet kan gøre brug af til at generere ny data til belysning af patientperspektivet og/eller Organisatoriske implikationer, er beskrevet i afsnit 5.7.2.1 og 5.7.2.2.

Det kan være nødvendigt at udlicitere en eller få opgaver ifm. at få indsamlet empiri til belysning af Patientperspektivet og/eller Organisatoriske implikationer. Hvis Behandlingsrådet vurderer, at det er

¹⁰ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; system til anvendelse ved afrapportering af metaanalyser.

nødvendigt at udlicitere opgaver, vil Behandlingsrådet benytte sig af de regionale og nationale aktører, som udbyder konsulentytelser til indsamling af primær data inden for sundhedssektoren. Hvis indhentning af empiri foretages med bistand fra eksterne parter, vil den metodiske tilgang hertil skulle afklares med Behandlingsrådets sekretariat og være inden for de metodiske rammer, som fremgår af metodevejledningen.

5.7.2.1 Kvalitativ evidens

Kvalitative undersøgelser såsom interviews producerer viden om subjektive og individuelle bruger¹¹- og patientoplevelser. I de situationer, hvor der er behov for at indsamle empiri baseret på kvalitative metoder for at kunne besvare et eller flere undersøgelsesspørgsmål, skal det besluttes hvilken kvalitativ metode, der er mest hensigtsmæssig at anvende til generering af ny data. Listen nedenfor indeholder den værktøjskasse, som Behandlingsrådet kan gøre brug af, når fagudvalget har vurderet, at der er behov for at indsamle ny kvalitativ data:

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

Analysedesignet bør specificere de kvalitative metoder, der ønskes anvendt til belysning af de specifikke undersøgelsesspørgsmål. I tillæg til specifikation af det overordnede metodevalg er det også muligt i analysedesignet at angive krav til følgende:

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

Den eksakte tilgang til indhentning og analyse af de kvalitative data beror på den konkrete større analyse og de opstillede undersøgelsesspørgsmål, hvorfor det ikke er muligt at angive en standardiseret tilgang til dette. Vurderes det, at et eller flere undersøgelsesspørgsmål kun kan afdækkes ved indhentning af kvalitativ empiri, skal dette gøres i henhold til god praksis inden for kvalitativ forskning [11].

Den eksakte tilgang til indhentning og analyse af de kvalitative data beror på den konkrete større analyse og de opstillede undersøgelsesspørgsmål, hvorfor det ikke er muligt at angive en standardiseret tilgang til dette. Vurderes det, at et eller flere undersøgelsesspørgsmål kun kan afdækkes ved indhentning af kvalitativ empiri, skal dette gøres i henhold til god praksis inden for kvalitativ forskning [11].

5.7.2.2 Kvantitativ evidens

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

Derfor bør man, inden der evt. iværksættes en spørgeskemaundersøgelse, undersøge, om der f.eks. findes PRO-data, som primært vil være indsamlet til andre kvalitetsudviklingsformål, men som kan anvendes til besvarelsen af undersøgelsesspørgsmål. F.eks. kan det, ved større analyser der fokuserer på en organisationsændring i et givent forløb (f.eks. ændringer i organisering af hjemmefødsler eller jordemoderkonsultationer), være relevant at undersøge, om der

¹¹ 'Bruger' kan her også dække over sundhedsprofessionelle, hvis disse er brugere af alternativene i praksis. Dette kan f.eks. være tilfældet, hvor alternativene består af en produktgruppe af medicinsk udstyr der anvendes i forbindelse med operationer. Et andet eksempel kan være anvendelsen af håndholdte ultralydsscannere i akutmodtagelsen hvor brugeren her kan være den/de klinikere der skal anvende ultralydsscanning af den akut syge patient. Her kan f.eks. interviews med klinikere anvendes i afdækningen af, hvordan alternativene kan anvendes og implementeres i den praksisnære organisation og behandlingssituationen.

eksisterer allerede, indsamlede PRO-data på komparator og/eller PRO-data i pilotprojekt vedrørende den givne intervention.

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

Vurderes det, at et eller flere undersøgelsesspørgsmål kun kan afdækkes ved hjælp af spørgeskemaundersøgelser specifikt udviklet til formålet, skal dette gøres i henhold til god praksis inden for udarbejdelse af spørgeskemaundersøgelser samt iht. Behandlingsrådets praksis og rammer for udarbejdelse af spørgeskemaundersøgelser.

6 Analyserapport

Analyserapporten udarbejdes i samarbejde mellem fagudvalget og sekretariatet og følger de opstillede undersøgelsesspørgsmål og specifikationerne fra analysedesignet. Den endelige analyserapport indeholder afsnittene i Tabel 3.

Tabel 3 - Analyserapportens bestanddele, relevante afsnit den indeholder og uddybning heraf.

Analyserapportens bestanddele	Se afsnit
Introduktion Basisinformation om genstandsfeltet og beskrivelse af de inkluderede alternativer	6.1
Klinisk effekt og sikkerhed Besvarelse af undersøgelsesspørgsmål vedrørende den kliniske effekt og sikkerhed, jf. analysedesignet	6.2
Patientperspektivet Besvarelse af undersøgelsesspørgsmål vedrørende Patientperspektivet, jf. analysedesignet	6.3
Organisatoriske implikationer Besvarelse af undersøgelsesspørgsmål vedrørende de Organisatoriske implikationer, jf. analysedesignet	6.4
Sundhedsøkonomi Besvarelse af undersøgelsesspørgsmål vedrørende sundhedsøkonomi	6.5
Opsummering Fagudvalgets opsummering og vurdering	6.6

6.1 Introduktion

Den større analyse beskæftiger sig med én eller flere relevante kliniske problemstillinger. Analysen består blandt andet af en introduktion, som har til formål at rammesætte de berørte problemstillinger. Herunder beskrives også den større analyses genstandsfelt og de alternativer, den inkluderer. Desuden beskrives alternativernes anvendelsesområde, samt patient- eller målpopulationen.

6.2 Klinisk effekt og sikkerhed

Perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed tager udgangspunkt i de(t) undersøgelsesspørgsmål samt i den PICO-tabel som er opstillet i analysedesignet. Besvarelsen af undersøgelsesspørgsmål(ene) benytter det publicerede evidens som er identificeret gennem den systematiske litteratursøgning (se afsnit 5.3.3).[10]

6.2.1 Studiekarakteristika

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

6.2.2 Analyse af Klinisk effekt og sikkerhed

Analysen af klinisk effekt og sikkerhed har til formål at sammenligne de inkluderede alternativer på de, i designet, valgte effektmål. Grundet de større analysers karakter vil det ofte være interessant at belyse samtlige parvise effektforskelle blandt de inkluderede alternativer, der er specificeret i analyse-designet, hvor dette er metodisk forsvarligt. De bagvedliggende statistiske analyser bliver præsenteret for hvert effektmål i analysedesignet. For effektmål, hvor det ikke er muligt at beregne alle parvise effekter, f.eks. hvis data for det specificerede effektmål ikke findes, præsenteres parvise effektforskelle for de alternativer, hvor dette er muligt.

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

For hvert effektmål angives for hvert studie hvilken populationen, der er brugt i analysen (*intention-to-treat* (ITT)¹² eller *per-protocol* (PP)¹³). Om muligt tages udgangspunkt i ITT-populationen.

Resultater fra den komparative analyse af dikotome effektmål angives hvor muligt både relative (f.eks. *hazard ratio* [HR] eller *risk ratio* [RR]) og absolutte værdier (f.eks. *risk difference* [RD], eller *number-needed-to-treat/number-needed-to-harm*). Effektforskelle for kontinuerte effektmål opgives som absolutte værdier, f.eks. forskel i gennemsnit (MD) eller, hvis nødvendigt, *standardized mean difference* (SMD)¹⁴. I alle tilfælde ledsages effektestimater af relevante usikkerhedsestimater.

6.2.2.1 Netværksmetaanalyser og indirekte sammenligninger

Da det ofte er ønskværdigt at belyse de parvise effektforskelle mellem samtlige inkluderede alternativer, vil det være relevant at udføre en netværksmetaanalyse for de effektmål, hvor dette er metodisk forsvarligt. Specifikt er en netværksmetaanalyse relevant, hvis der foreligger et sammenhængende evidensnetværk (eksempel 1 i Figur 3), samt at:

- 1) der er mere end tre inkluderede alternativer, eller
- 2) der foreligger både direkte og indirekte evidens for en given parvis sammenligning.

For dikotome effektmål udføres netværksmetaanalysen på relative effektstørrelser (HR eller RR), og disse kan efterfølgende omregnes til absolutte effektstørrelser under visse antagelser (se evt. Medicinrådets appendiks 5 og 6 i Medicinrådets Håndbog for proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, v. 2.8) [12]. Disse antagelser vil tydeligt fremgå sammen med de pågældende resultater. For kontinuerte effektmål udføres netværksmetaanalysen på absolutte mål (MD), eller relative mål (SMD) hvis det er nødvendigt.

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

I tilfælde hvor der ikke foreligger et sammenhængende evidensnetværk, eller hvor netværksmetaanalyser ikke er relevante, kan der stadig være behov for at udføre indirekte sammenligninger hvor muligt. I sådanne tilfælde beregnes indirekte effektestimater efter jævnfør Buchers metode [13].

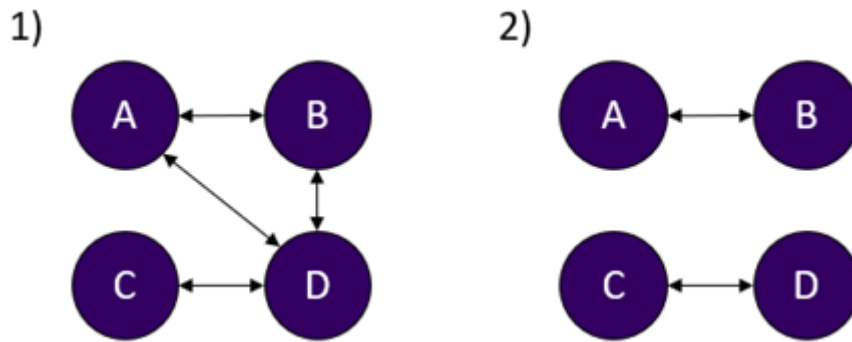
6.2.2.2 Direkte sammenligninger

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

¹² *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.

¹³ *Per protocol*; præ-specificeret analyse, der ofte udføres på f.eks. en mindre del af de inkluderede patienter med særlige karakteristika

¹⁴ Typisk brugt 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.



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

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

6.2.2.3 Naive sammenligninger

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

6.2.2.4 Brug af observationelle data

Behandlingsrådet er opmærksom på, at det for visse typer af alternativer ikke er plausibelt, muligt eller etisk forsvarligt at gennemføre RCT'er. I sådanne tilfælde vil observationelle studier være en vigtig kilde til at belyse Klinisk effekt og sikkerhed i de større analyser. Observationelle data kan benyttes som beskrevet ovenfor, men det er nødvendigt at tage hensyn til visse metodiske problematikker ved denne slags studier. Ved brug af observationelle data foretages altid en grundig vurdering af risiko for bias, herunder confounders, selektionsbias mv. (se afsnit 6.6.1). På baggrund af risiko for bias i vurderingen kan et observationelt studie ekskluderes, hvis det vurderes at rumme så tilstrækkelig risiko for bias, at det forventeligt vil virke misvisende for vurderingen af behandlingseffekten. Randomiserede og observationelle data bør analyseres særskilt, jf. gældende retningslinjer [14]. Samtidig foretrækkes generelt randomiserede kontrollerede forsøg, og derfor vil det kun være relevant at inddrage observationelle data i en formel statistisk analyse, hvis der ikke foreligger randomiserede data for en given sammenligning.

For yderligere information vedrørende brug af observationelle data samt de ovenstående analysemetoder henvises til EUnetHTAs retningslinjer om direkte og indirekte sammenligninger [15] samt Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [16].

6.3 Patientperspektivet

Fagudvalget har i analysedesignet angivet, hvordan Patientperspektivet skal belyses gennem udvalgte undersøgelsesspørgsmål. I analyserapporten skal datagrundlag- og analysemetode beskrives og resultaterne skal præsenteres.

6.3.1 Karakteristika af datagrundlaget

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

6.3.1.1 Litteratur

Væsentlige studiekarakteristika for inkluderede systematiske reviews og/eller primærstudier kan opsummeres i tabelform, herunder design/studietype, formål, intervention/komparator, forhold vedrørende setting, deltagerantal og deltagerkarakteristika samt fund. Disse studiekarakteristika bør tilpasses den konkrete analyse.

6.3.1.2 Indsamlet empiri

Ved præsentation af indsamlet empiri skal følgende elementer beskrives:

- Den anvendte metodiske tilgang (hvad enten der er tale om kvalitative eller kvantitative data)
- Konteksten hvori data er indhentet
- Respondentgruppe, herunder dennes størrelse og karakteristika
- Samplingstrategi
- Anvendte instrumenter (f.eks. hvilke spørgeskema(er) der er anvendt, interviewguide og evt. programmer til håndtering af data)
- Datahåndtering
- Analysestrategi

Beskrivelsen har til hensigt at øge transparensen i forhold til empiriens oprindelse samt egnethed til at belyse undersøgelsesspørgsmål og dermed analysespørgsmål.

6.3.2 Analyse af Patientperspektivet

Analysen af fundene inden for Patientperspektivet skal tage udgangspunkt i datagrundlaget.

6.3.2.1 Litteratur

I forbindelse med at litteratur udgør datagrundlaget for Patientperspektivet, er det muligt at foretage en syntese, hvor formålet er at identificere temaer på tværs af videnskabelige studier og sammenfatte fundene fra disse. I afrapporteringen kan der medtages eventuelle forskelligheder mellem studierne, som kan være medvirkende til variationer i fund.

6.3.2.2 Indsamlet empiri

I forbindelse med at indsamlet empiri udgør datagrundlaget, afhænger analyse og afrapportering af den valgte indsamlingsmetode. Kvantitativ empiri indsamlet via f.eks. spørgeskemaundersøgelser vil blive afrapporteret i en tabel eller som en illustration, hvor det er muligt at aflæse svarprocent inden for de forskellige kategorier. I nogle tilfælde vil spørgeskemaundersøgelsen indeholde kvalitative svarkategorier, hvor en tematisering af svarene vil være relevant. Kvalitativ empiri indsamlet via f.eks. interviews kræver ofte en mere dybdegående behandling og analyse med eventuel transskribering og tematisk analyse, hvor mønstre i data identificeres og fortolkes. I afrapportering kan det være relevant at medtage eventuelle forskelle mellem informanterne, som kan forklare variationer i fund.

6.4 Organisatoriske implikationer

Fagudvalget har i analysedesignet angivet, hvordan Organisatoriske implikationer skal belyses gennem udvalgte undersøgelsesspørgsmål. I analyserapporten skal datagrundlag- og analysemetode beskrives og resultaterne skal præsenteres.

6.4.1 Karakteristika af datagrundlaget

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

6.4.1.1 Litteratur

Væsentlige studiekarakteristika for inkluderede systematiske reviews og/eller primærstudier kan opsummeres i tabelform, herunder design/studietype, formål, intervention/komparator, forhold vedrørende setting, deltagerantal – og karakteristika samt fund. Disse studiekarakteristika bør tilpasses den konkrete analyse.

6.4.1.2 Indsamlet empiri

Ved præsentation af indsamlet empiri skal følgende elementer beskrives:

- Den anvendte metodiske tilgang (hvad enten der er tale om kvalitative eller kvantitative data)
- Konteksten hvori data er indhentet
- Respondentgruppe, herunder dennes størrelse og karakteristika
- Samplingstrategi
- Anvendte instrumenter (f.eks. hvilke spørgeskema(er) der er anvendt, interviewguide og evt. programmer til håndtering af data)
- Datahåndtering
- Analysestrategi

Beskrivelsen har til hensigt at øge transparensen i forhold til empiriens oprindelse samt egnethed til at belyse undersøgelsesspørgsmål og dermed analysespørgsmål.

6.4.2 Analyse af Organisatoriske implikationer

Analysen af fundene inden for Organisatoriske implikationer skal tage udgangspunkt i datagrundlaget.

6.4.2.1 Litteratur

I forbindelse med at litteratur udgør datagrundlaget for undersøgelsesspørgsmål under Organisatoriske implikationer, er det muligt at foretage en syntese, hvor formålet er at identificere temaer på tværs af videnskabelige studier og sammenfatte fundene fra disse. I afrapporteringen kan der medtages eventuelle forskelligheder mellem studierne, som kan være medvirkende til variationer i fund.

6.4.2.2 Indsamlet empiri

I forbindelse med at indsamlet empiri udgør datagrundlaget, afhænger analyse og afrapportering af den valgte indsamlingsmetode. Kvantitativ empiri indsamlet via f.eks. spørgeskemaundersøgelser vil blive afrapporteret i en tabel eller som en illustration, hvor det er muligt at aflæse svarprocent inden for de forskellige kategorier. I nogle tilfælde vil spørgeskemaundersøgelsen indeholde kvalitative svarkategorier, hvor en tematisering af svarene vil være relevant. Kvalitativ empiri indsamlet via f.eks. interviews kræver ofte en mere dybdegående behandling og analyse med eventuel transskribering og tematisk analyse, hvor mønstre i data identificeres og fortolkes. I afrapportering kan det være relevant at medtage eventuelle forskelle mellem informanterne, som kan forklare variationer i fund. Informanters citater vedrørende lokale forhold og erfaringer kan anvendes som eksemplificering af et mere generelt fund.

Ved indsamlet empiri skal datagrundlag og analyse beskrives transparent for så vidt angår empiriens oprindelse, repræsentativitet, troværdighed og egnethed til belysning af undersøgelsesspørgsmål.

6.5 Sundhedsøkonomi

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

6.5.1 Karakteristika af datagrundlaget

Datagrundlaget skal præsenteres i analyserapporten, således at det er transparent hvordan effekt-estimer og omkostninger, anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse samt budget-konsekvens-analysen, er identificeret.

6.5.1.1 Litteratur

Præsentationen af datagrundlag fra litteraturen afhænger af hvordan litteraturen er anvendt. For studier hvor større elementer kan overføres f.eks. modelopbygning eller en stor del af inputparametrene, vil det være relevant at beskrive væsentlige studiekaraktistika (design, formål, intervention/komparator, setting, metodik og fund) opsummeret i tabelform. Hvis der er identificeret litteratur, hvor resultaterne vurderes at kunne anvendes til besvarelse af undersøgelsesspørgsmål, relateret til den sundhedsøkonomiske analyse, anvendes *Consensus on Health Economic Criteria* (CHEC) tjeklisten til gennemgang heraf.

Hvor et studie vurderes anvendeligt til validering af egen sundhedsøkonomisk analyse, kan studiet fremgå opsummeret i tabelform, således at lighederne fremgår tydeligt (design, formål, intervention/komparator, setting, metodik og fund) og resultaterne fra studiet kan anvendes i en diskussion af egne resultater.

Øvrig litteratur der udelukkende informerer den sundhedsøkonomiske analyse med effektestimater eller andet, angives med kildehenvisning.

6.5.1.2 Indsamlet empiri

Indsamling af empiri, særligt ifm. belysning af Organisatoriske implikationer, vil ofte kunne informere den sundhedsøkonomiske analyse med f.eks. identificering af patient- og behandlingsforløb samt identificering af ressourceforbrug til udførsel af forskellige procedurer og arbejdsgange, der kan anvendes til kvantificering af omkostninger til den sundhedsøkonomiske analyse. Empirien kan være indsamlet gennem interview, spørgeskemaundersøgelse og ekspertudtalelser. Det bør fremgå tydeligt hvorfra data er indhentet. Hvis data er præsenteret som fund under Organisatoriske implikationer bør dette fremgå med henvisning til det pågældende afsnit.

6.5.2 Præsentation af resultater

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

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

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

Inputparametrene (effekter, omkostninger og sandsynligheder, hvor relevant) er naturligt behæftet med usikkerhed som undersøges ved hjælp af deterministiske (*one-way* og scenarie følsomhedsanalyser) og probabilistiske følsomhedsanalyser. Afrapportering af *one-way* analyser kan f.eks. præsenteres i form af tornadodiagram. Resultater af scenarieanalyser f.eks. *best case/worst case*

følsomhedsanalyser kan f.eks. præsenteres i tabel og antagelserne for *best case/worst case* analysen beskrives. Resultat af den probabilistiske følsomhedsanalyse, på baggrund af omkostningseffektivitetsanalyse eller *cost-utility* analyse, kan med fordel præsenteres i form af et *scatter plot* og *cost-effectiveness acceptability curve* kurve. Resultat af probabilistisk følsomhedsanalyse som udarbejdes på baggrund af en omkostningsanalyse, kan med fordel præsenteres i form af et histogram.

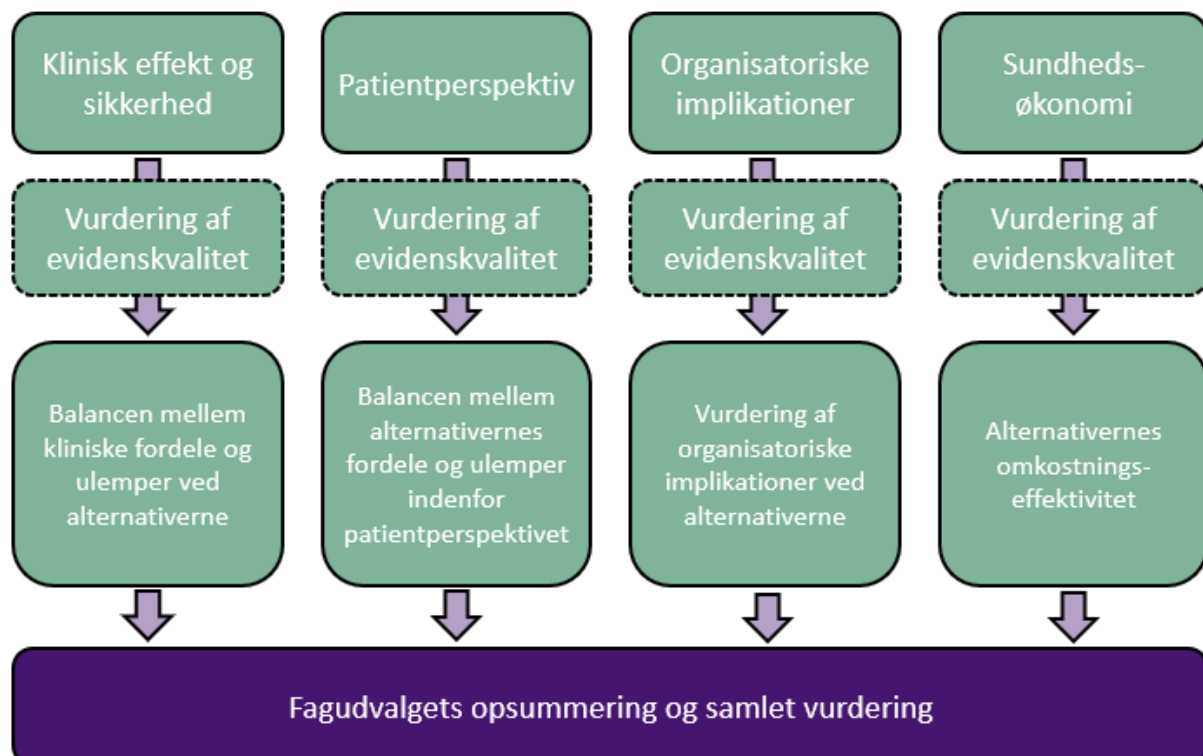
Der henvises til Behandlingsrådets tekniske bilag vedr. bl.a. 'Sundhedsøkonomisk modellering', 'Præsentation af resultater ved mere end to alternativer' og 'Følsomhedsanalyse for vejledning i præsentation af sundhedsøkonomiske analyser'.

6.6 Fagudvalgets afsluttende vurdering og sammenfatning

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

Fundene inden for perspektiverne skal relatere sig til de undersøgelsesspørgsmål, der blev opstillet for hvert af perspektiverne i analysedesignet, og for hvert perspektiv udarbejdes en delvurdering af alternativerne i den større analyse.

Fagudvalgets analyse inkl. opsummering af de 4 perspektiver videregives til Rådet, som træffer den endelige beslutning om anbefaling af den større analyses intervention.



Figur 4 - Procesoverblik for fagudvalgets udarbejdelse af en opsummering og samlet vurdering på den større analyse

6.6.1 Vurdering af evidenskvalitet

Vurderingen af evidenskvaliteten udføres separat inden for de fire perspektiver. Til vurderingen af evidenskvaliteten tager fagudvalget og sekretariatet udgangspunkt i de værktøjer, der er angivet i Tabel

4. Dette gøres for at have en standardiseret tilgang til vurderingen af den evidens, der eksisterer for alternativerne.

Perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed belyses typisk med ét eller flere kliniske studier. For disse benyttes et passende redskab til at vurdere *risk of bias* for hvert studie, og herefter benyttes GRADE-metodikken til at udtale sig bredere om evidensgrundlagets kvalitet for hvert effektmål. På baggrund af GRADE-vurderingen kan analysens overordnede evidenskvalitetsniveau italesættes. I Patientperspektivet samt i Organisatoriske implikationer kan det ofte være relevant at inddrage kvalitative studier. Denne type studier kvalitetsvurderes først på studieniveau ved brug af CASP, og siden hen for hvert fund ved brug af GRADE-CERQual.

Fagudvalget supplerer den systematiske vurdering af evidenskvalitet foretaget med værktøjerne i Tabel 4 med en kvalitativ vurdering af evidenskvaliteten inden for alle fire perspektiver. Dette suppleres yderligere med en vurdering af, om der i henhold til perspektiverne er en proportionalitet mellem den tilgængelige evidens og de konsekvenser, som alternativerne indebærer.

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

Tabel 4 - Værktøjer til kvalitetsvurdering af evidens. GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Evidensgrundlag		Værktøjer til kvalitetsvurdering	
Sekundær kilder	Systematiske oversigtartikler (Systematic Reviews)	AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) [17]	
	Guidelines / eksisterende HTA-rapporter	AGREE-II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument). Der henvises desuden til afsnit 5.7.1.1 [18]	
Evidensgrundlag		Risk of bias	Evidenskvalitet
Randomiserede studier		RoB version 2 (Cochrane Risk of Bias tool version 2) [19]	
Observationelle studier af interventioner		ROBINS-I (Risk of Bias In Non-randomized Studies of interventions) [20]	GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [6]
Studier af diagnostisk præcision		QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) [21]	
Primær litteratur	Evidensgrundlag		Kvalitet af kvalitativ evidens syntese
	Kvalitative studier		CASP (Critical Appraisal Skills Programme) qualitative studies checklist [22]
Kvalitet af kvalitativ evidens syntese		GRADE-CERQual (Confidence in the Evidence from Reviews of qualitative research) [23]	
Evidensgrundlag		Metodisk kvalitet	
Tværsnitstudier		AXIS (Appraisal tool for Cross-sectional studies) [24]	
Mixed methods studier		MMAT (Mixed Methods Appraisal Tool) [25]	
Sundhedsøkonomiske studier		CHEC (Consensus on Health Economic Criteria) [26]	

6.6.2 Opsummering af fund inden for de fire perspektiver

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

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

Klinisk effekt og sikkerhed: Opsummeringen af alternativernes kliniske effekt og sikkerhed skal tage udgangspunkt i undersøgelsesspørgsmålene.

I gennemgangen af fundene vedrørende den kliniske effekt og sikkerhed skal fagudvalget eksplicit forholde sig til, om observerede effektforskelle er at betragte som værende klinisk relevante jf. afsnit 5.3.2. Hvis fagudvalget dog på forhånd, dvs. i analysedesignet, har vurderet, at MKRF er indbyrdes afhængige, fastsættes disse først som en del af fagudvalgets endelige vurdering af analysen af Klinisk effekt og sikkerhed. De anvendte MKRF benyttes i fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet (jf. GRADE; se Tabel 4).

Fundene vedrørende undersøgelsesspørgsmålene om den kliniske effekt og sikkerhed af alternativerne sammenholdes med kvaliteten af den evidens, der ligger til grund for disse, som tilsammen udgør den samlede vurdering.

Patientperspektivet: Opsummeringen af fundene for Patientperspektivet skal tage udgangspunkt i undersøgelsesspørgsmålene, og sammenholdes med kvaliteten af den evidens, der ligger til grund for disse, som tilsammen udgør den samlede vurdering.

Organisatoriske implikationer: Opsummeringen af fundene for de Organisatoriske implikationer skal tage udgangspunkt i undersøgelsesspørgsmålene, og sammenholdes med kvaliteten af den evidens, der ligger til grund for disse, som tilsammen udgør den samlede vurdering.

Sundhedsøkonomi: Opsummeringen af fundene for den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalyse skal tage udgangspunkt i undersøgelsesspørgsmålene.

Det sundhedsøkonomiske perspektiv opsummeres og vurderes på baggrund af resultaterne fra de(n) sundhedsøkonomiske analyse(r) og følsomhedsanalyse. Hvis perspektivet Sundhedsøkonomi udgøres helt eller delvist af publicerede sundhedsøkonomiske studier inddrages kvaliteten af studiet, som vurderet ved brug af *Consensus on Health Economic Criteria* (CHEC) tjeklisten (Tabel 4). Budgetkonsekvensanalysen udgør et tillæg til den sundhedsøkonomiske analyse.

Fundene i relation til Sundhedsøkonomi holdes op imod den tiltro, der haves til fundene og den evidens der ligger til grund, som tilsammen udgør den samlede vurdering.

7 Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Metodehåndbog for Medicinsk teknologivurdering. [citeret 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 [citeret 2022 Jun 3]. Tilgængelig fra: <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 [citeret 2023 Mar 27].
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr 1 [citeret 2022 Sep 6];64(4):395–400.
8. GRADE working group. GRADE Handbook. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. 2015. p. 1–57.
9. Finansministeriet [Internet]. [citeret 2023 Apr 11]. Tilgængelig fra: <https://fm.dk/>
10. 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;
11. Kvaales S, Brinkmann S. Interview - Det kvalitative forskningsinterview som håndværk. 3rd ed. Ringer A, editor. 2015. 440 p.
12. Medicinrådet. Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser. 2.8.
13. 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.
14. Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JPT, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Chapter 24: Including non-randomized studies on intervention effects. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 62. 2021;2(February):online.
15. EUnetHTA. Comparators and Comparisons: Direct and Indirect Comparisons. 2015.
16. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc.; 2019.
17. 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.
18. 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.
19. *Cochrane Methods*. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. 2011;(August).
20. 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.
21. 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.
22. CASP Checklists - Critical Appraisal Skills Programme [Internet]. [citeret 2023 Mar 27]. Tilgængelig fra: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
23. 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.
24. Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Appraisal tool for Cross-Sectional Studies (AXIS). *BMJ Open*. 2016;6(12):1–7.
25. Hong QN, Pluye P, Fàbregues S, Bartlett G, Boardman F, Cargo M, et al. *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*. 2018.

26. Evers S, Goossens E, Andr´ 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 [citeret 2023 Mar 27];21(2):240–5.

8

Versionslog

Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
2.0	11-05-2023	Omstrukturering af metodevejledningens afsnit. Ændring i PICO-specifikationen, budgetkonsekvensanalyse, samt tilpasning af afsnit vedr. patientperspektivet og organisatoriske implikationer.
1.1	31-01-2023	Tilpasning af flow for større analyser Præcisering ift. kerneeffekt
1.0	17-12-2021	Godkendt af Behandlingsrådet

© Behandlingsrådet, 2023.
Udgivelsen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

www.behandlingsraadet.dk

Niels Jernes Vej 6a, 9220 Aalborg Ø

Versionsnummer: 2.0

Sprog: Dansk

Udgivet af Behandlingsrådet, d. 11. maj 2023

**Behandlings
rådet**