

REFERAT

Mødetitel	Rådsmøde d. 11 maj 2023
Sted	Niels Jernes Vej 6a, 9220 Aalborg Øst
Dato og tid	11-05-2023 10:00 - 15:00

Deltagerkreds

Michael Dall (formand)

Anna-Marie Bloch Münster

Dan Brun Petersen

Nils Falk Bjerregaard

Søren Pihlkjær Hjortshøj

Jannick Brennum, Afbud

Kirsten Møller

Irene Wessel

Pia Dreyer

Klaus Lunding

Sif Holst

Jan Sørensen

Kristian Kidholm

Elisabeth Skibsted

Peter Huntley

Andreas Rudkjøbing

Malene Møller Nielsen

Tine Bro

Trine Kart

Mette Bejder

INDHOLD

1. Status på igangværende sager
2. Godkendelse af analysespecifikation - analyse vedr. behandling af obstruktiv søvnapnø
3. Drøftelse af erfaringer fra gennemførelse af større analyser i 2022
4. Godkendelse af analysedesign - Analyse vedr. anvendelse af hjemmeniv
5. Godkendelse af analysedesign - Analyse vedr. guidet, internetbaseret kognitiv adfærdsterapi til behandling af voksne med let eller moderat depression
6. Beslutning vedr. distale håndledsfrakturer hos ældre over 65 år
7. Godkendelse af revideret Metodevejledning for større analyser
8. Godkendelse af Behandlingsrådets mødeplan for 2024
9. Eventuelt

1. Status på igangværende sager

Resume

"Status på igangværende sager" indgår som et fast punkt på dagsorden til rådsmøderne med henblik på at give Rådet en status på Behandlingsrådets sager.

Sagsfremstilling

Som et fast punkt til Rådsmøderne vil Malene Møller ved det enkelte rådsmøde give en status på de igangværende sager i Behandlingsrådet.

Indstilling

Sekretariatet indstiller, at Behandlingsrådet:

1. Tager orienteringen til efterretning.

Referat

Direktør Malene Møller Nielsen orienterede om status på igangværende sager.

Rådet tog orienteringen til efterretning.

2. Godkendelse af analysespecifikation - analyse vedr. behandling af obstruktiv søvnapnø

Resume

Fagudvalget og Sekretariatets projektgruppe har i samarbejde udarbejdet en analysespecifikation for analysen vedrørende behandling af obstruktiv søvnapnø. Projektgruppen vil præsentere vedlagte analysespecifikation for Rådet.

Sekretariatet indstiller, at Rådet godkender analysespecifikationen.

Sagsfremstilling

Behandlingsrådet modtog i foråret 2022 et analysetema omhandlende ”søvnendoskopi og søvnapnø”. Dette analysetema blev imidlertid ikke udvalgt af Danske Regioners bestyrelse, da de den 29. september 2022 udpegede de to analysetemaer, som Behandlingsrådet skal arbejde med i 2023. Bestyrelsen besluttede dog, at Behandlingsrådet kunne igangsætte en tredje analyse efter eget valg i 2023, hvis der var ressourcer til dette.

Med henblik på at udvælge et tredje analysetema genbesøgte Sekretariatet det indsendte analysetema omhandlende søvnapnø, og med afsæt i dialoger med forskellige kliniske miljøer inden for søvnapnø området, blev der udarbejdet et revideret forslag til analysetemaet – nu med fokus på ”Behandling af obstruktiv søvnapnø”. Det reviderede analysetema blev fremlagt på rådsmøde den 10. november 2022, hvor Rådet besluttede at igangsætte den tredje analyse under dette tema. Rådet ønskede for daværende, at fagudvalget skulle drøfte og definere scopet for analysen, herunder hvilke behandlingsformer og teknologier, der skulle indgå i analysen. Rådet besluttede derfor at igangsætte udpegninger til fagudvalget, som nu er etableret.

Over to fagudvalgsmøder har fagudvalget og Sekretariatets projektgruppe arbejdet med at rammesætte analysen. Fokus har været at kvalificere analysespecifikationen, herunder PICO og analysespørgsmålet. Fagudvalget har besluttet, at analysens formål er at vurdere effekten af forskellige behandlingsalternativer, da man i dag som standard anvender CPAP til behandling af patienter med obstruktiv søvnapnø.

Behandlingerne omfatter både CPAP, Mandibular Advancement Devices (MAD) skinner, positionsbehandling, træning af ansigts- og halsmuskulatur, livsstilsinterventioner og kirurgiske indgreb. Den kliniske effekt skal derfor vurderes ud fra effekt- og sikkerhedsmålene: helbredsrelateret livskvalitet, sværhedsgrad af søvnapnø, uønskede hændelser, færdselsuheld, kognitiv funktion, adherence og kardio/cerebrovaskulære events. At behandlingernes effekt i høj grad afhænger af patientens medvirken, forventes at have indflydelse på patientperspektivet. Ligesom behandlingernes placering i forskellige kliniske specialer, samt forskel i tilskud, forventes at have indflydelse på de organisatoriske implikationer.

Hvis Rådet godkender analysespecifikationen, udarbejder fagudvalget og Sekretariatets projektgruppe et analysedesign, der senere skal godkendes i Rådet. En godkendelse af indeværende analysespecifikation vil markere den egentlige opstart af analyseprocessen.

Indstilling

Sekretariatet indstiller, at Behandlingsrådet:

1. Godkender analysespecifikationen vedr. behandling af obstruktiv søvnapnø.

Referat

Projektgruppen præsenterede analysespecifikationen vedr. behandling af obstruktiv søvnapnø.

Rådet godkendte analysespecifikationen, dog med følgende bemærkning: Der er tale om et meget omfattende analyse spørgsmål, som Rådet ønsker, at projektgruppen og fagudvalget reducerer i kompleksitet frem mod analysedesignets godkendelse.

Bilag

Navn

Analysespecifikation obstruktiv søvnapnø

3. Drøftelse af erfaringer fra gennemførelse af større analyser i 2022

Resume

De første analyser i Behandlingsrådet blev afsluttet i første kvartal 2023. I den forbindelse har sekretariatet foretaget dels en intern evaluering af analyseforløbet og dels en spørgeskemaundersøgelse blandt fagudvalgsmedlemmerne med henblik på læring fra gennemførelsen af analyserne for 2022. På rådsmødet vil der blive orienteret om de væsentligste pointer i tilknytning hertil.

Rådet skal i forlængelse heraf drøfte erfaringer fra den første runde af analyserne med henblik på at identificere evt. øvrige forbedringspotentialer ift. analyserne for 2023.

Sagsfremstilling

De første analyser i Behandlingsrådet blev igangsat ultimo 2021/primus 2022 på baggrund af Danske Regioners bestyrelses udvælgelse af analysetemaer for 2022. De fire igangsatte analyser blev afsluttet i første kvartal 2023.

I forbindelse med gennemførelse af de første analyser i Behandlingsrådet har Sekretariatet løbende fulgt op på de erfaringer, der er gjort undervejs i processen, hvilket blandt andet har resulteret i en række ændringer i proceshåndbogen, som Rådet godkendte på møde d. 8. december 2022:

- justering af skema til indstilling af analysetema (mere specifik beskrivelse af analysetema fra indstiller – herunder identifikation af PICOS)
- differentiering af igangsættelsestidspunkt for analyserne (forskudt tidsplan for analyserne)

- justering af flowet i særligt den første del af analyseprocessen:
 - tidligere igangsættelse af udpeging af fagudvalg på baggrund af det indstillede analysetema
 - fagudvalget udarbejder analysespecifikation, som erstatter analyseforslaget som grundlag for Rådets beslutning omkring igangsættelse af analysen. Fagudvalget er dermed tidligere inddraget med henblik på at sikre en hurtigere afklaring af det retningsgivende og rammesættende opdrag ift. analysen
 - ved godkendelse af analysespecifikationen i Rådet igangsættes analysen, og dette markerer samtidig opstart af Behandlingsrådets sagsbehandlingstid (dag 0)

Der har i forbindelse med afslutning af analyserne for 2022 været foretaget en spørgeskemaundersøgelse for fagudvalgsmedlemmerne i de fire fagudvalg med henblik på læring fra de første gennemførte analyseprocesser (bilag 1). På rådsmødet vil de væsentligste pointer fra undersøgelsen, herunder fremadrettede fokusområder, blive fremlagt.

Udover de erfaringer, der er gjort i sekretariatet og hos fagudvalgene, ønskes også en drøftelse i Rådet om erfaringer fra gennemførelse af analyserne med henblik på at identificere evt. øvrige forbedringspotentialer ift. analyserne for 2023.

Som oplæg til emner til drøftelse på mødet kan der tages udgangspunkt i nedenstående to overordnede temaer omhandlende dels det materiale, der anvendes ifm. behandling på rådsmøderne, og dels processerne tilknyttet behandling af analysesagerne på rådsmøderne.

Materiale:

- Sagsfremstillinger og ”produkter” – stemmer disse overens med forventningerne hertil?
 - Analysetema
 - Analysespecifikation

- Analysedesign
- Analyserapport inkl. bilag

Proces:

- Hvordan fungerer fremlæggelserne på rådsmøderne, både fra sekretariatet og fagudvalgsmedlemmer? – indholdsmæssigt, tidsmæssigt mv.
- Erfaringer ift. den tid, der skal afsættes til behandling af de forskellige produkter
- Har der været en rød tråd for analyserne gennem hele processen?
- Erfaringer fra andre eksterne parter vedr. processen for analyserne fx kvalificering og høring
- Mv.

Indstilling

Sekretariatet indstiller, at Behandlingsrådet:

1. Tager orienteringen til efterretning
2. Drøfter erfaringer fra gennemførelse af analyserne for 2022

Referat

Søren Lund præsenterede resultater fra undersøgelsen vedr fagudvalgsmedlemmers deltagelse i fagudvalg.

Rådet drøftede erfaringer fra de større analyser 2022, som er afsluttet i første kvartal 2023. Der var særligt fokus på inddragelse og høringer, implementerbarhed af anbefalingerne, Rådets proces for formulering af anbefaling, samt opsamling på inputtene fra fagudvalgene og ønske om også at indsamle input fra virksomheder, som har været involveret i evalueringer eller analyser i Behandlingsrådet. Malene Møller orienterede om, at der er planlagt opstart af netværksmøder for industrien med henblik på løbende at indsamle input fra industrien til Behandlingsrådets arbejde.

Konkret besluttede Rådet at

- genoverveje brugen af høringer af analyserapporter, som regionerne ikke finder værdiskabende i det nuværende set-up pga blanding og frister

- tydeliggøre forventet tidsforbrug, mødeformer mv i den indledende kommunikation med kommende fagudvalgsmedlemmer

Sekretariatet tager de øvrige mange input med ind i den fortsatte udvikling af Behandlingsrådets processer og metoder

Bilag

Navn

Evaluering i fagudvalg - Analyserapport til Rådet - Lukket

4. Godkendelse af analysedesign - Analyse vedr. anvendelse af hjemme-NIV

Resume

Analysespecifikationen vedr. anvendelse af hjemme-NIV blev godkendt på rådsmøde den 1. februar 2023. Godkendelsen markerede den officielle igangsættelse af analysen.

Med afsæt i analysespecifikationen har fagudvalget i samarbejde med Sekretariatets projektgruppe udarbejdet et analysedesign vedr. anvendelse af hjemme-NIV til patienter med KOL.

Sekretariatet indstiller, at Rådet godkender analysedesignet.

Sagsfremstilling

Danske Regioners bestyrelse udpegede den 29. september 2022 analysetemaet ”hjemme-NIV til lungepatienter”, hvorefter Rådet drøftede temaet den 4. oktober 2022 og igangsatte udpegninger til fagudvalget. Det udpegede fagudvalg og Sekretariatets projektgruppe fik godkendt analysespecifikationen vedr. anvendelse af hjemme-NIV til patienter med KOL på rådsmøde den 1. februar 2023.

Nu har fagudvalget i samarbejde med projektgruppen udarbejdet et analysedesign. Analysen har til formål at undersøge, om hjemme-NIV bør anvendes til voksne patienter med KOL og vedvarende forhøjet CO₂ i blodet (PaCO₂). Fagudvalget har indstillet, at analysespørgsmålet besvares i relation til tre indikationsgrupper for anvendelsen af hjemme-NIV, som er angivet i de nationale retningslinjer fra Dansk Lungemedicinsk Selskab. Formålet vil blive besvaret ud fra de fire perspektiver; Klinisk effekt og sikkerhed, Organisatoriske implikationer, Patientperspektivet og Sundhedsøkonomi.

Vurderingen af Klinisk effekt og sikkerhed baseres på eksisterende

videnskabelig litteratur, der sammenholder den kliniske effekt og sikkerhed af hjemme-NIV overfor standardbehandling med udgangspunkt i målene: Død, indlæggelseskrævende akutte forværringer, helbredsrelateret livskvalitet, alle indlæggelser og komplikationer.

Under Organisatoriske implikationer belyses, hvordan behandling med hjemme-NIV tilrettelægges på tværs af landets regioner og kommuner, hvilke opgaveflytninger og -forskydninger behandlingen kan medføre på tværs af sundhedsvæsenet, samt hvilke kompetencer behandlingen kræver af patienterne. Perspektivet undersøges gennem videnskabelig litteratur, kliniske behandlingsvejledninger, patientinformationsmateriale og hjemmesider fra behandlende lungeambulatorier. Fagudvalget vurderer, at der i tillæg er behov for at indsamle ny viden ved at interviewe behandlings- og plejeansvarligt sundhedspersonale.

Under patientperspektivet afdækkes patienters erfaringer med hjemme-NIV, faciliterende elementer for anvendelse af behandlingen og barrierer herfor, samt pårørendes rolle i behandlingen. Perspektivet undersøges gennem videnskabelig litteratur. Fagudvalget vurderer også, at der er behov for at indsamle ny viden ved at interviewe patienter og pårørende.

Sundhedsøkonomien undersøges igennem en omkostningseffektivitetsanalyse og en cost-utility analyse, der undersøger omkostningseffektiviteten af hjemme-NIV set i forhold til standardbehandling i relation til to effektmål, hhv. 'indlæggelseskrævende akut forværring' og 'kvalitetsjusterede leveår'. Den sundhedsøkonomiske analyse suppleres af en budgetkonsekvensanalyse.

Når Rådet har godkendt analysedesignet, offentliggøres det på

Behandlingsrådets hjemmeside, hvor virksomheder med produkter inden for analysens afgrænsning har mulighed for dels at gøre opmærksomme på produkter, der ligger inden for analysens rammer, og dels har mulighed for at indsende relevante studier om deres produkter. Efterfølgende påbegynder fagudvalget og projektgruppen det egentlige analysearbejde, som danner grundlag for den endelige analyserapport. Projektgruppen forventer, at Rådet præsenteres for den endelige analyserapport primo 2024.

Indstilling

Sekretariatet indstiller, at Behandlingsrådet:

1. Godkender analysedesignet vedr. anvendelse af hjemme-NIV til behandling af patienter med KOL.

Referat

Projektgruppen præsenterede forslag til analysedesign vedr. anvendelse af non-invasiv ventilation i hjemmet til behandling af patienter med KOL.

Rådet godkendte analysedesignet.

Bilag

Navn

Analysedesign vedr. anvendelse af hjemme-NIV

5. Godkendelse af analysedesign - Analyse vedr. guidet, internetbaseret kognitiv adfærdsterapi til behandling af voksne med let eller moderat depression

Resume

På rådsmøde den 1. februar 2023 godkendte Rådet analysespecifikationen vedrørende guidet, internetbaseret terapi. Med godkendelsen igangsatte Rådet officielt analysen. Med afsæt i analysespecifikationen, har Sekretariatet i samarbejde med fagudvalget udarbejdet et analysedesign vedrørende guidet, internetbaseret kognitiv adfærdsterapi til behandling af voksne med let eller moderat depression (bilag 1).

Sekretariatet indstiller, at Rådet godkender analysedesignet.

Sagsfremstilling

Danske Regioners bestyrelse udpegede den 29. september 2022 analysetemaet ”guidet, internetbaseret kognitiv adfærdsterapi”, hvorefter Rådet drøftede temaet den 4. oktober 2022 og igangsatte udpegninger til fagudvalget. Det udpegede fagudvalg og sekretariatets projektgruppe fik godkendt analysespecifikationen vedr. guidet, internetbaseret kognitiv adfærdsterapi på rådsmøde den 1. februar 2023.

Analysedesignet for den større analyse vedr. guidet, internetbaseret kognitiv adfærdsterapi til behandling af voksne med let eller moderat depression tager afsæt i den tidligere godkendte analysespecifikation. Analysedesignet fokuserer specifikt på anvendelsen af guidet internetbaseret kognitiv adfærdsterapi sammenlignet med lignende behandling ansigt til ansigt. Fagudvalget har i samarbejde med sekretariatet foretaget en afgræsning af den større analyse ved at fokusere på asynkront, guidet internetbaseret kognitiv adfærdsterapi

til voksne med let eller moderat depression og ikke på internetterapi generelt. Analysen har derfor til formål at undersøge, om guidet internetbaseret kognitiv adfærdsterapi bør anvendes til behandling af voksne med let eller moderat depression.

Vurderingen af Klinisk effekt og sikkerhed besvares med udgangspunkt i den eksisterende videnskabelige litteratur. Fagudvalget ønsker at afdække perspektivet med randomiserede kontrollerede forsøg eller systematiske oversigtsartikler heraf. Hvis dette ikke er muligt eller evidensgrundlaget er begrænset, vil fagudvalget supplere datagrundlaget med observationelle studier, såfremt disse er af tilstrækkelig kvalitet.

Patientperspektivet belyses med udgangspunkt i en fokuseret søgning efter litteratur, der omhandler patientspecifikke og kvalitative effekter af guidet internetbaseret kognitiv adfærdsterapi til voksne med let eller moderat depression.

De organisatoriske implikationer belyses hovedsageligt med udgangspunkt i en fokuseret litteratursøgning på guidet internetbaseret kognitiv adfærdsterapi til voksne med let eller moderat depression. Fagudvalget vurderer, at det desuden er nødvendigt at indsamle en begrænset mængde data omkring de undersøgte forhold i en dansk kontekst.

Sundhedsøkonomien undersøges igennem omkostningseffektivitetsanalyser og en budgetkonsekvensanalyse, og belyses hovedsageligt gennem videnskabelig litteratur, men suppleres af tal fra en dansk kontekst.

Når Rådet har godkendt analysedesignet, offentliggøres det på Behandlingsrådets hjemmeside, hvorefter virksomheder der forhandler produkter inden for det undersøgte område har mulighed for at

indsende relevante bemærkninger til Sekretariatet. Efterfølgende påbegynder Sekretariatet og fagudvalget det egentlige analysearbejde, som danner grundlag for den endelige analyserapport. Sekretariatet forventer, at Rådet præsenteres for den endelige analyserapport primo 2024.

Indstilling

Sekretariatet indstiller, at Behandlingsrådet:

1. Godkender analysedesignet vedrørende guidet, internetbaseret kognitiv adfærdsterapi til behandling af voksne med let eller moderat depression

Referat

Projektgruppen præsenterede forslag til analysedesign vedr. guidet, internetbaseret kognitiv adfærdsterapi til behandling af voksne med let eller moderat depression.

Rådet godkendte analysedesignet.

Bilag

Navn

Analysedesign for guidet, internetbaseret kognitiv adfærdsterapi til behandling af voksne med let eller moderat depression til Rådet

6. Beslutning vedr. distale håndledsfrakturer hos ældre over 65 år

Resume

På rådsmødet d. 23. marts, godkendte Behandlingsrådet skabelonen til præsentation af pitches til potentielle evalueringssager. Sekretariatet har udfyldt skabelonen med en potentiel evalueringssag, som tager udgangspunkt i emnet: "Distale håndledsfrakturer hos ældre over 65 år". Sekretariatet vil på dette rådsmøde præsentere pitchet om et eksempel, og samtidig en stillingtagen til den konkrete potentielle evalueringssag.

Sekretariatet indstiller, at Behandlingsrådet beslutter, om der skal udarbejdes et evalueringsforslag vedrørende distale håndledsfrakturer hos ældre over 65 år.

Sagsfremstilling

Den 23. marts godkendte Behandlingsrådet proces og metode til identifikation af potentielle evalueringssager, herunder skabelonen til præsentation af pitches til potentielle evalueringssager. Sekretariatet har udfyldt skabelonen med en potentiel evalueringssag, som vil blive præsenteret for Rådet. Den potentielle evalueringssag omhandler behandling af distale håndledsfrakturer hos ældre over 65 år med enten konservativ eller kirurgisk behandling.

Den potentielle evalueringssag er kommet til Sekretariatet kendskab på baggrund af en dialog med en speciallæge inden for det ortopædkirurgiske speciale på Aalborg Universitetshospital. Dernæst har der været en videre dialog med relevante aktører, som har bidraget til belysningen af området og indholdet i det korte oplæg.

Pitchet af den potentielle evalueringssag vedr. behandling af distale håndledsfrakturer er vedlagt som bilag.

Indstilling

Sekretariatet indstiller, at Behandlingsrådet:

1. Beslutter, hvorvidt der skal udarbejdes et evalueringsforslag vedr. behandling af distale håndledsfrakturer hos ældre over 65 år.

Referat

Projektgruppen præsenterede pitch til evalueringsforslag vedr. behandling af distale håndledsfrakturer hos ældre over 65 år. Rådet besluttede, at sekretariatet igangsætter udarbejdelsen af et evalueringsforslag, som forventes præsenteret på det kommende rådsmøde. Rådet skal med baggrund i det udarbejdede evalueringsforslag træffe beslutning om, hvorvidt evalueringen skal igangsættes.

Bilag

Navn

Pitch - Håndledsfrakturer v. ældre

7. Godkendelse af revideret Metodevejledning for større analyser

Resume

Behandlingsrådets Sekretariat har revideret Metodevejledning for større analyser. Revideringen blev igangsat efter anvendelsen af metodevejledningen til udarbejdelse af første runde af større analyser. Anvendelsen af metodevejledningen afdækkede et behov for ændringer af både faktuel karakter og ændringer i beskrivelsen af forskellige metodiske tilgange.

Sekretariatet indstiller, at Behandlingsrådet godkender den nye version af Metodevejledning for større analyser og at sekretariatet efterfølgende konsekvensretter i Metodevejledning for evalueringer for de ændringer, som giver anledning hertil.

Sagsfremstilling

Behandlingsrådets Sekretariat besluttede at revidere Metodevejledning for større analyser efter afslutningen af første runde analyser. Revidering af metodevejledningen har givet anledning til ændringer indenfor hvert af de fire perspektiver, nogle faktuelle rettelser samt en omstrukturering af dele af det eksisterende indhold.

De større analyser vil fremover blive specificeret vha. PICO fremfor PICOS, hvilket også er gældende for evalueringer. Ligeledes vil rammesætning for analyser af diagnostiske interventioner foretages ved brug af PIROT fremfor PIROS. Fremover er det for de større analyser, og hvor det er relevant, muligt at beskrive setting under patientpopulation (P).

Der er foretaget ændringer i litteratursøgningsafsnittet, herunder en uddybning af afsnit vedr. Dokumentation af litteratursøgning og -

udvælgelse afsnit 5.7.3.1. og rettelser ift. databaser ligesom anvendelsen af systematisk vs. fokuseret litteratursøgning er konkretiseret.

Derudover er der foretaget ændringer i Patientperspektivet og Organisatoriske implikationer, hvor der er foretaget en uddybning af, hvilke fokusområder der kan belyses i disse perspektiver og i beskrivelsen af valg af metodik afsnit 5.5.2.

Endelig er der i perspektivet Sundhedsøkonomi sket en ændring, så Budgetkonsekvensanalyser medtager regionale sundhedsbudgetter samlet for de fem regioner fremfor hospitalbudgetter. Derudover er der udarbejdet et nyt afsnit 6.5.1., der beskriver karakteristika af datagrundlag og præsentation heraf i afrapporteringen af den sundhedsøkonomiske analyse.

Foruden revidering af indholdet i Metodevejledning for større analyser har processen ligeledes givet anledning til at igangsætte udarbejdelse af tekniske bilag bl.a. vedrørende analyse af diagnostiske interventioner og vejledning i udarbejdelse af budgetkonsekvensanalyse.

De faktuelle rettelser inkluderer bl.a. stavfejl, beskrivelse af CERQual - som er en tjekliste til vurdering af tiltroen til evidens fra reviews af kvalitative studier -, anvendelse af CHEC tjekliste - som anvendes til vurdering af metodisk kvalitet af studier baseret på sundhedsøkonomiske evalueringer -, samt præcisering om, at fagudvalget ikke kan ekskludere perspektiver fra den større analyse.

Ift. opbygningen så er den primære ændring, at de metodiske overvejelser er samlet i afsnittet om analysedesign og ikke gentaget i afsnittet om analyserapport. Dette er sket for at undgå for meget gentagelse i teksten og placere indholdet hvor det procesmæssigt anvendes.

Revidering af Metodevejledning for større analyser fordrer en konsekvensrettelse i Metodevejledning for evalueringer, for de ændringer som gør sig gældende for begge metodevejledninger. Sekretariatet vil med Rådets godkendelse gennemføre dette.

Indstilling

Sekretariatet indstiller, at Behandlingsrådet:

1. Godkender revidering af Metodevejledning til større analyser
2. Godkender at Sekretariatet konsekvensretter "Metodevejledning for evalueringer" ift. de ændringer, der har betydning for begge metodevejledninger.

Referat

Rådet godkendte forslag til opdatering af Behandlingsrådets Metodevejledning for større analyser, samt at Sekretariatet foretager de nødvendige konsekvensrettelser i andre dokumenter.

Den opdaterede version af Metodevejledningen nummeres version 2.0.

Bilag

Navn

230427 Metodevejledning for større analyser

8. Godkendelse af Behandlingsrådets mødeplan for 2024

Resume

Som led i planlægningen for næste års møder i Behandlingsrådet, har Sekretariatet udarbejdet et forslag til mødeplan for 2023.

Sagsfremstilling

Der er udarbejdet følgende forslag til mødeplan for behandlingsrådets møder i 2024

- 11. januar
- 8. februar
- 7. marts
- 11. april
- 16. maj
- 20. juni
- 29. august
- 26. september
- 31. oktober
- 5. december

Alle møder planlægges som udgangspunkt som fysiske heldagsmøder, der afholdes i Aalborg i tidsrummet kl. 10.00-15.00. Enkelte af møderne kan dog afhængigt af den konkrete dagsorden afholdes virtuelt og Sekretariatet vil som en naturlig del af mødeplanlægningen løbende vurdere, hvilket mødeformat der passer bedst til mødets indhold (fysisk fremmøde eller digitalt).

Indstilling

Sekretariatet indstiller, at Behandlingsrådet:

1. Godkender forslag til mødeplan for Behandlingsrådet 2024

Referat

Rådet godkendte mødeplanen. Det blev desuden besluttet, at sekretariatet senest 14 dage inden mødedagen melder ud, om rådsmødet afholdes virtuelt eller fysisk, samt har et skærpet fokus på mulighed for virtuelle møder.

9. Eventuelt

Referat

Sif Holst orienterede om WHO-rapport vedr. ulighed i sundhed og handicap ("Global report on health equity for persons with disabilities", "WHO-ITU Global standard for accessibility of telehealth services").

Malene Møller Nielsen orienterede om, at der ultimo april var frist for regionernes indmeldelse af analysetemaer til 2024.

Analysespecifikation vedrørende behandling af obstruktiv søvnapnø

Analysespecifikationen har til hensigt at afgrænse analysen vedrørende behandling af obstruktiv søvnapnø. Fagudvalget præsenterer konteksten og specifikationerne for analysen. I denne forbindelse opstilles et analyse spørgsmål med tilhørende PICO, som er et redskab til at konkretisere, hvilken patientpopulation, intervention, komparator og kliniske effektmål, der er genstand for analysen. I tillæg hertil præsenterer fagudvalget yderligere bemærkninger til de fire perspektiver (Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi), som, jf. Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser, kan indgå i analysen. Til sidst er relevant evidens vedrørende genstandsfeltet angivet. Analysespecifikationen bliver anvendt som afsæt for det videre arbejde med analysedesignet, hvor fagudvalget opstiller konkrete undersøgelsesspørgsmål inden for perspektiverne.

1 Kontekst for analyse

Obstruktiv søvnapnø er en sygdom, der er karakteriseret ved gentagne vejrtrækningspauser (apnøer) under søvn, der skyldes hel eller delvis obstruktion af de øvre luftveje. Apnøerne kan føre til nedsat iltmætning i blodet og mikrovækninger, og ubehandlet søvnapnø øger risikoen for blodpropper i hjerne, hjerte og pludselig uventet død med op til 3 gange. Derudover er der en forøget risiko for forhøjet blodtryk samt type-2 diabetes. Patienterne kan opleve en påvirket dagsfunktion i form af træthed, problemer med korttidshukommelse og koncentrationsbesvær. Dette medfører blandt andet, at risikoen for at blive impliceret i trafikuheld er øget med op til 5 gange.

Standardbehandlingen af obstruktiv søvnapnø er i Danmark *continuous positive airway pressure* (CPAP), men op mod 50% af patienterne kan ikke medvirke til at anvende CPAP-apparatet tilstrækkeligt til at opnå effektiv behandling. Samtidig oplever mange patienter og deres pårørende gener ved CPAP-behandlingen i form af maskeproblemer, tørhed i næse og hals samt støj. Patienternes oplevelse med CPAP kan derfor have stor indflydelse på adherence til behandlingen.

Afhængig af årsagen til sygdommen, kan obstruktiv søvnapnø desuden behandles med kirurgi, positionstræning eller livsstilsinterventioner. Andre behandlingsmuligheder er derudover *Mandibular Advancement Devices* (MAD-skiner) også kaldet søvnapnøskinner eller orofacial myofunktionel terapi, som er en form for træning af mund-, svælg og ansigtsmuskulatur – herunder særligt tungen. Mens nogle behandlinger kun tilbydes i enkelte regioner, er andre behandlingsalternativer i dag ikke tilskudsberettigede og kan derfor påføre patienterne en betydelig egenbetaling i deres behandling. Med introduktionen af flere forskellige behandlingsmuligheder ønskes det at undersøge, hvilke(n) behandling(er), der er mest gavnlige for patienter med obstruktiv søvnapnø i Danmark.

2 Specifikationer

Analysespørgsmål: Hvilken behandling bør anvendes til patienter med obstruktiv søvnapnø?

Alle behandlingsalternativer ønskes sammenlignet indbyrdes foruden sammenligning med inaktiv kontrol. Sværhedsgraden af søvnapnø bedømmes ud fra summen af apnøer og hypoapnøer pr time (Apnø-Hypoapnø-Index, AHI), mens den subjektive opfattelse af dagstræthed vurderes ved Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Tabel 1. Analysespørgsmål med tilhørende PICO-sammensætning.

PICO	Uddybning
Population:	Voksne patienter (>18) med <ol style="list-style-type: none"> mild obstruktiv søvnapnø ($5 \leq \text{AHI} < 15$) moderat obstruktiv søvnapnø ($15 \leq \text{AHI} < 30$) svær obstruktiv søvnapnø (≥ 30 AHI)
Intervention:	<ol style="list-style-type: none"> CPAP (CPAP, APAP, biPAP) MAD (fuldt tilpasset, bi-blok) Positionsbehandling Kirurgi (inkl. uvulopalatopharyngoplastik, barbed reposition pharyngoplastik (BRP), tonsillektomi, transoral robotkirurgi (TORS), radiofrekvensbehandling af bløde gane og tungesrod, maxillomandibular advancement kirurgi og upper airway stimulation) Orofacial myofunktionel terapi Livsstilsinterventioner (f.eks. vægttab eller træningsforløb)
Komparator:	<ol style="list-style-type: none"> Alle ovenstående interventioner sammenlignes med hinanden Inaktiv kontrol (f.eks. ingen behandling, placebo, sham-behandling, livsstilsvejledning)
Effekt mål	Livskvalitet Mortalitet (død) Sværhedsgrad (AHI, ODI, RDI) Uønskede hændelser relateret til behandlingen (permanente og reversible) Kognitiv funktion (inklusive Epworth sleepiness scale) Adherence Kardio/cerebrovaskulære events

CPAP; vedvarende positivt luftvejstryk (continuous positive airway pressure), APAP; autotitreret positivt luftvejstryk (auto-titrated positive airway pressure), biPAP; bi-level positivt luftvejstryk, MAD; mandibular advancement device, AHI; apnø-hypopnø index, ODI; ilt-desaturationsindex (oxygen desaturation index), RDI; respirationsforstyrrelsesindex (respiratory disturbance index).

Yderligere overvejelser

Analysens primære formål er at vurdere effekten af forskellige behandlingsalternativer, da man i dag som standard anvender CPAP til behandling af patienter med obstruktiv søvnapnø. Behandlingssuccessen er i høj grad afhængig af patientens medvirken til den valgte behandling, og fagudvalget ønsker derfor under patientperspektivet at undersøge forskellige facilitatorer og barrierer for de forskellige. Foruden patienten selv, påvirkes patienternes sovepartnere oftest af behandlingen, hvorfor deres oplevelser også ønskes belyst i analysen.

Behandlingen af obstruktiv søvnapnø er i Danmark placeret ved forskellige specialer med betydelige regionale forskelle. Samtidig er ikke alle behandlingsalternativer tilskudsberettigede, hvilket kan lede til strukturel og geografisk ulighed i patientpopulationen. Fagudvalget ønsker at belyse denne ulighed i analysen, mens patientforløb for de forskellige behandlingsalternativer ønskes afdækket under organisatoriske implikationer.

Den danske patientpopulation med obstruktiv søvnapnø er markant stigende. Samtidig er sygdommen forbundet med øget risiko for bl.a. hjerte-kar-sygdomme og type 2-diabetes, hvilket har store ressourcemæssige konsekvenser for patienterne, sundhedsvæsenet og samfundet. Fagudvalget finder det derfor relevant at undersøge de sundhedsøkonomiske konsekvenser, der er forbundet med de forskellige behandlingsmuligheder på tværs af patientpopulationen.

Ovenstående emner er indledende, men ikke udtømmende overvejelser, som potentielt kan være relevante at belyse i forbindelse med hhv. Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og det Sundhedsøkonomiske perspektiv. Fagudvalget vurderer, at genstandsfeltet for analysen internationalt er meget velundersøgt i forskningslitteraturen, men at der fortsat mangler danske anbefalinger vedrørende de forskellige behandlingsalternativer. Fagudvalget vurderer, at anbefalinger for anvendelsen af forskellige behandlingsalternativer bedst understøttes af Behandlingsrådets fire perspektiver (klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektivet, organisatoriske implikationer og sundhedsøkonomi).

3 Relevant evidens

Området er præget af en stor mængde national og international litteratur. Internationalt bør fremhæves, at NICE i 2021 har udgivet en rapport og tilhørende anbefalinger vedrørende udredning og behandling af patienter med obstruktiv søvnapnø [1]. Det forventes, at en opdatering af litteratursøgningerne i NICE-rapporten kan anvendes direkte i analysen af Klinisk effekt og sikkerhed. Derudover har CADTH i 2017 udgivet en HTA-rapport omhandlende behandlingsalternativer for patienter med obstruktiv søvnapnø [2]. Denne rapport indeholder foruden en opsummering af den kliniske litteratur endvidere en grundig gennemgang og syntese af bl.a. kvalitativ litteratur vedr. patientperspektivet. Rapporten fra CADTH forventes at kunne anvendes både under klinisk effekt og sikkerhed samt patientperspektivet. Begge internationale rapporter indeholder desuden en sundhedsøkonomisk analyse, der undersøger omkostningseffektiviteten af behandlinger, som kan anvendes som inspiration til udarbejdelsen af analysens sundhedsøkonomiske vurdering [2,3].

Nationalt findes der en faglig visitationsretningslinje udgivet af Sundhedsstyrelsen [4]. Retningslinjen omhandler henvisningsveje for patienter, der skal udredes for obstruktiv søvnapnø og angiver ikke hvilken behandling patienterne bør tilbydes

4 Referencer

1. National Institute for Health and Care Excellence. Obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome and obesity hypoventilation syndrome in over 16s. NG202. Nice. 2021;(August).
2. CADTH. Interventions for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults: Recommendations. CADTH optimal use report. 2017;6(1):1–22.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome and obesity hypoventilation syndrome in over 16s. Economic report. NICE. 2020;(August).
4. Sundhedsstyrelsen. Faglig visitationsretningslinje for symptomgivende obstruktiv søvnapnø hos voksne. 2015.

Oplysninger om dokumentet

Godkendelsesdato:	11.05.2023
Dokumentnummer:	Versionsnummer fra ESDH
Versionsnummer:	1.0



Analysedesign vedrørende

**Non-invasiv ventilation i hjemmet
til behandling af patienter med
kronisk obstruktiv lungesygdom**

Baggrunden for analysedesignet

Analysedesignet er udarbejdet med udgangspunkt i, at Danske Regioners bestyrelse den 29. september 2022 besluttede at igangsætte en større analyse vedrørende non-invasiv ventilation i hjemmet (kaldet hjemme-NIV) til behandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) med udgangspunkt i analysetemaet indsendt af Region Midtjylland.

Jf. den indsendt beskrivelse af analysetemaet, er der et skærpet fokus på behandlingsmulighederne til patienter med KOL, der samtidig har forhøjet CO₂-niveau (kaldet kronisk dagstidshyperkapni) [1]. Standardbehandling for patienter med KOL er rygestop, lungerehabilitering og medicinsk behandling, afhængig af behov [2]. Videnskabelige studier indikerer, at anvendelsen af hjemme-NIV kan reducere antallet af akutte forværringer, øge tiden til næste indlæggelse og mindske dødeligheden [3]. På nuværende tidspunkt er hjemme-NIV i forskellig grad udbredt i de danske regioner, hvilket bl.a. kan skyldes usikkerhed omkring de kliniske og patientnære effekter, samt økonomiske implikationer af anvendelsen af hjemme-NIV relativt til standardbehandling. Det er fagudvalgets vurdering, at patienter med KOL for nuværende oplever ulige adgang til hjemme-NIV på tværs af landet. En større analyse vedr. anvendelse af hjemme-NIV til behandling af patienter med KOL forventes at kunne bidrage til en mere velunderbygget og ensartet praksis.

Med udgangspunkt i analytemabeskrivelsen, har Behandlingsrådets medlemmer nedsat et fagudvalg (se afsnit 7), som med bistand fra sekretariatet har udarbejdet en analysespecifikation. Analysespecifikationen afgrænser analysen ved brug af PICOS¹, som er forankret i et overordnet analysespørgsmål. Denne analysespecifikation (se bilag 9.1) godkendte Rådet den 1. februar 2023, hvorefter fagudvalget og sekretariatet har udarbejdet nærværende analysedesign. Analysedesignet er en udspecificering af, hvordan analysespørgsmålet ønskes belyst indenfor de fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi. Rådet godkendte analysedesignet den 11. maj 2023, hvorfor det nu er offentliggjort til kvalificering på Behandlingsrådets hjemmeside. Interesserede parter kan derfor nu gøre opmærksomme på produkter, der ligger inden for analyserammen og fremsende studier til at underbygge evidensgrundlaget. Tilsammen vil disse dokumenter danne rammen for det efterfølgende analysearbejde, der præsenteres i en analyserapport:

Alle dokumenter er udarbejdet med udgangspunkt i Behandlingsrådets proceshåndbog og metodevejledning for større analyser samt tekniske bilag. Kommissoriet for fagudvalget er, ligesom de øvrige dokumenter, tilgængelige på [Behandlingsrådets hjemmeside](#).

Oplysninger om dokumentet	
Godkendt af Rådet:	11.05.2023
Dokumentnummer:	Versionsnummer fra ESDH
Versionsnummer:	Udgivelsesversionering; 1.0

¹ PICOS er et akronym for Population, Intervention, Komparator, Effektmål og Setting.

INDHOLD

1 Begreber og forkortelser	3
2 Baggrund.....	4
2.1 Kronisk obstruktiv lungesygdom.....	4
2.1.1 Ætiologi og definition	4
2.1.2 Sygdomsforløb	4
2.1.3 Behandling.....	6
2.2 Anvendelse af non-invasiv ventilation i hjemmet.....	8
3 Afgrænsning af analysen.....	10
3.1 Analysepørgsmål	10
3.1.1 Inklusionskriterier for og inkluderede produkter til non-invasiv ventilation i hjemmet.....	11
4 Analysens fire perspektiver.....	13
4.1 Klinisk effekt og sikkerhed	13
4.1.1 Undersøgelsesspørgsmål 1 – klinisk effekt og sikkerhed	13
4.1.2 Gennemgang af effekt- og sikkerhedsmål	13
4.2 Organisatoriske implikationer	16
4.2.1 Undersøgelsesspørgsmål 2 - Nuværende tilrettelæggelse af behandling med hjemme-NIV.....	16
4.2.2 Undersøgelsesspørgsmål 3 - Opgavefordeling i forbindelse med hjemme-NIV	17
4.2.3 Undersøgelsesspørgsmål 4 - Krav til patient- og/eller pårørendekompetencer	17
4.2.4 Metodik til belysning af de organisatoriske implikationer – Litteraturgennemgang og interviews.....	18
4.3 Patient- og pårørendeperspektivet	19
4.3.1 Undersøgelsesspørgsmål 5 - Forventet udbytte og hverdagserfaringer.....	19
4.3.2 Undersøgelsesspørgsmål 6 - Forhold af betydning for ibrugtagning og anvendelse	19
4.3.3 Undersøgelsesspørgsmål 7 - Pårørendererfaringer.....	20
4.3.4 Metodik til belysning af patient- og pårørendeperspektivet - Litteratursøgning og interviews.....	20
4.4 Sundhedsøkonomi.....	21
4.4.1 Undersøgelsesspørgsmål 8 - Omkostningseffektiviteten af hjemme-NIV.....	22
4.4.2 Undersøgelsesspørgsmål 9 - Budgetmæssige konsekvenser.....	25
5 Systematisk litteratursøgning	27
5.1 Trin 1: HTA-rapporter	27
6 Evidensens kvalitet	29
7 Fagudvalgets sammensætning.....	30
8 Referencer	31
9 Bilag	33
9.1 Analysespecifikation	33

1 Begreber og forkortelser

CEA	<i>Cost-effectiveness analyse</i>
CUA	<i>Cost-utility analyse</i>
DK	Danmark
EPAP	Ekspiratorisk positivt tryk
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
Hjemme-NIV	Non-invasiv ventilation i hjemmet
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IPAP	Inspiratorisk positivt tryk
KOL	Kronisk obstruktiv lungesygdom
MKRF	Mindste kliniske relevante forskel
PICOS	Population, intervention, komparator(er), effektmål og setting (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Setting</i>)
QALY	Kvalitetsjusteret leveår (<i>quality-adjusted life year</i>)
SF-36	<i>Short Form 36 Survey</i>
SGRQ	<i>Saint Georg's Respiratory Questionnaire</i>
SRI	<i>Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire</i>
UK	Storbritannien
US	Undersøgelsesspørgsmål; forkortelsen anvendes i forbindelse med angivelse af de forskellige undersøgelsesspørgsmål.

2 Baggrund

Nærværende analyse fokuserer på anvendelsen af hjemme-NIV til patienter med KOL. I dette baggrundsaftsnit præsenteres fokusområdet for nærværende analyse: Sygdommen kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og non-invasiv ventilation i hjemmet (hjemme-NIV).

2.1 Kronisk obstruktiv lungesygdom

For at forstå hvilke behov patienter med KOL har i deres behandling og for hvem, hjemme-NIV kan være en mulig behandling, præsenteres KOL og behandlingen heraf i dette afsnit.

2.1.1 Ætiologi og definition

KOL er defineret ved permanent obstruktiv nedsat lungefunktion som følge af kumuleret eksponering af inhalerede, skadelige partikler – herunder tobaksrøg, støv, gasser, mv. Tobaksrygning er i Danmark den vigtigste risikofaktor for udvikling af KOL. Sygdommen ses i alle sværhedsgrader; fra lette, symptomfrie tilfælde til svære tilfælde, hvor patienterne har meget besværet vejrtrækning og behov for iltbehandling for at overleve. Befolkningsundersøgelser har vist, at op mod 400.000 personer har KOL i Danmark. Heraf skønnes 270.000 at have klinisk betydende KOL, mens 40-60.000 personer har svær eller meget svær KOL [4].

De hyppigste symptomer på KOL er åndenød, hoste, træthed, angst og nedsat fysisk aktivitetsniveau. Ved mistanke om KOL foretages en række undersøgelser med henblik på at påvise sygdommen eller identificere relevante differentialdiagnoser samt komorbiditet. Undersøgelserne giver desuden et billede af, hvor fremskreden sygdommen er, og i hvor høj grad patientens funktionsniveau og hverdag er påvirket. Forekomsten af komorbiditet er høj blandt patienter med KOL – både tilstedeværelsen af andre sygdomme, der påvirker patienternes livskvalitet og prognose negativt, men også lidelser som kan være direkte følgevirkninger af KOL, såsom svag muskulatur som følge af patienterne er mindre aktive på grund af åndenød. Ofte forekommende komorbiditeter er kardiovaskulær sygdom, diabetes, knogleskørhed og forskellige psykiske lidelser. Patientens KOL kan være betydende i forhold til, hvilken behandling vedkommende kan tilbydes for sine komorbiditeter [5].

2.1.2 Sygdomsforløb

KOL udvikles over lang tid og identificeres derfor oftest først efter 60-års alderen, når lungefunktionen er omkring 50% af det forventede, og hvor graden af åndenød er så generende, at patienten opsøger læge eller indlægges med akut forværring. Sygdommen er progredierende, hvilket betyder at den forværrer sig over tid med episoder af akutte forværringer, også kaldet eksacerbationer (beskrevet i afsnit 2.1.2.1). KOL kan over tid, og efterhånden som sygdommen progredierer, forårsage en tilstand af kronisk respirationsinsufficiens (vejrtrækningsbesvær). Ved denne tilstand har lungerne vanskeligt ved at udlufts den kuldioxid (CO₂), som kroppen producerer. Dette medfører en ophobning af CO₂ i væv og blod, hvilket kaldes kronisk hyperkapni. Dette medfører langsom ophobning af CO₂ i blodet. For at forhindre pH-ændringer kompenserer kroppen ved at tilbageholde baser (bikarbonat og base excess)

via nyrene. Denne kompensation er langsom og kronisk og når ikke at sætte ind ved akut respirationsinsufficiens, hvorved der opstår fald i pH og akut acidose, som kræver akut indlæggelse [6]. Kronisk hyperkapni har vist at være en dårlig prognostisk faktor for patienter med KOL [7].

Grundet de potentielt svære symptomer, som KOL medfører, såsom træthed, manglende evne til fysisk aktivitet, åndenød, mv., kan sygdommen øge patienternes risiko for depression og påvirke patienternes generelle helbredsrelaterede livskvalitet betydeligt. Det er således estimeret, at op mod 40% af patienter med KOL har symptomer på depression. I sammenhæng hermed, er sværhedsgraden af KOL også af betydning for den generelle helbredsrelaterede livskvalitet, hvor patienter med svær KOL har lavere helbredsrelateret livskvalitet end patienter med mild KOL. Dette er også i overensstemmelse med, at patienter med svær KOL, som oplever flere akutte forværringer også større risiko for udvikling af depression [8–12]. Patienter med svær KOL er således en sårbar gruppe med høj morbiditet, mortalitet, og påvirket helbredsrelateret livskvalitet.

2.1.2.1 Akutte forværringer og hyperkapni

Dansk Lungemedicinsk Selskab definerer akut forværring – eller eksacerbation – som en akut forværring en i patientens respiratoriske symptomer på KOL, som adskiller sig fra dag-til-dag variation i sygdommen, og hvor der tilstøder to eller flere af følgende symptomer: Åndenød (dyspnø), hoste, opspytning (ekspektoration) og purulens i sputtet [5]. Luftvejsinfektioner (enten virale eller bakterielle) er oftest den udløsende faktor for akutte forværringer –. Ved let til moderat KOL er virusinfektioner den dominerende årsag til akut forværring, mens bakterielle infektioner ofte er medvirkende ved akut forværring ved svær og meget svær KOL. Akut forværring kan dog også forekomme, hvis patienten bliver udsat for partikkelforurening, tobaksrøg, klimatiske forhold (usædvanlig høj luftfugtighed, kulde, varme, mv.), eller har en forværring i andre komorbiditeter [4,13].

Akutte forværringer kan være mere eller mindre alvorlige, hvor milde tilfælde kun medfører behov for korttidsvirkende bronkodilatorer, mens moderate tilfælde i tillæg medfører behov for antibiotikabehandling og/eller systemisk kortikosteroid behandling. Svære tilfælde af akut forværring medfører behov for hospitalsindlæggelse eller skadestuebesøg og kan kompliceres med akut respirationssvigt med behov for iltbehandling og eventuelt non-invasiv ventilation (NIV) eller respiratorbehandling [4,13]. Patienter med KOL, der indlægges i forbindelse med en svær akut forværring har en 30-dages mortalitet på 10%, mens etårsmortaliteten efter en indlæggelseskrævende akut forværring er ca. 25% [5]. Akutte forværringer kan således have langvarig konsekvens for patientens helbredstilstand. Der er ca. 23.000 akutte indlæggelser årligt med KOL i svær akut forværring [5]. Behandlingen af akutte forværringer er yderligere beskrevet i afsnit 2.1.3.2.

Udover akutte forværringer, kan patienter med KOL også udvikle akut hyperkapni, også kaldet respiratorisk acidose, hvis pH i blodet falder til under 7,35 og pCO₂ stiger til over 6 kPa. Hyperkapni diagnosticeres ved en arteriel blodgasanalyse og behandles ved, at respirationen bl.a. understøttes med NIV eller intubation og respiratorbehandling, som begge er behandlinger, der gennemføres under indlæggelse på hospital (se også afsnit 2.1.3). Formålet med behandlingen er at udvaske den ophobede CO₂ og derved normalisere den sænkede pH-værdi i blod, væv og interstitielvæske igen [14]. Ved akut hyperkapni ses en etårig dødelighed på 40%-50% afhængig af behandlingen og sværhedsgrad [15].

2.1.3 Behandling

Dansk Lungemedicinsk Selskab har udgivet vejledninger i forhold til behandling af patienter med stabil KOL² [5] og vejledninger for behandling, når patienter med KOL oplever akutte forværringer [13].

2.1.3.1 Behandling af stabil KOL

Da KOL er en uhelbredelig og progredierende sygdom, er formålene med behandling primært at bremse progression i sygdommen og at forbedre patientens livskvalitet. Dette gøres bl.a. ved at individualisere behandlingen med fokus på at lindre symptomer og forebygge og behandle komplikationer og akutte forværringer og derigennem reducere dødeligheden ved sygdommen [16].

Behandlingen af stabil KOL består af rygestop, hvor dette er relevant, samt lungerehabilitering og farmakologisk behandling, hvor behandlingen påbegyndes i den nævnte rækkefølge. Rygestop (hvis patienten ryger) er det vigtigste element i behandlingen af KOL, da det er den eneste komponent af behandlingen, der kan bremse progression i sygdommen. Lungerehabilitering og fysisk aktivitet udgør også vigtige elementer i behandlingen af KOL, da disse har positiv indvirkning på bl.a. patienternes livskvalitet, dyspnø, træthed, og oplevelse af sygdomskontrol. Den farmakologiske behandling af stabil KOL inkluderer anvendelse af langtidsvirkende bronkodilatorer ved inhalator, hvor formålet er at afhjælpe den kroniske dyspnø, som patienter med KOL oplever i mindre eller højere grad. Hvis patienter oplever mange symptomer, kan behandlingen suppleres med inhalationssteroid. I valget af behandling bør der tages hensyn til patientens sygdomsgrad og præferencer [5].

I tillæg til rygestop, lungerehabilitering og farmakologisk behandling, er der en række andre behandlingstiltag, der kan iværksættes under hensyntagen til den individuelle patients komorbiditet og sygdomskaraktistika. F.eks. kan patienter med kronisk respirationsinsufficiens og $\text{PaO}_2 < 7,3$ kPa i stabil fase tilbydes langtidsiltbehandling. Denne behandling er en specialistopgave og bør derfor følges på en specialafdeling. På nuværende tidspunkt er også hjemme-NIV klinisk indiceret for patienter med KOL og kronisk hyperkæpnisk respirationsinsufficiens (se også afsnit 2.2).

2.1.3.2 Behandling af akutte forværringer

Behandlingen af en akut forværring afgøres af hvilke symptomer, patienten har, og sværhedsgraden af den akutte forværring. Milde akutte forværringer med øget dyspnø behandles med korttidsvirkende bronkodilatorer, mens systemisk kortikosteroid er indiceret til behandling af dyspnø ved mere moderate tilfælde. Øget opspytning og purulens i sputtet kan også opstå ved moderate akutte forværringer og er indikation for opstart af antibiotika. Iltbehandling kan være indiceret ved svære tilfælde af akut forværring og titreres i henhold til effekt med behandlingsmålet $\text{pO}_2 > 8$ kPa og en perifer saturation på 88-92%. Iltbehandling af svær akut forværring håndteres i hospitalsregi, da patientens blodgasværdier løbende skal monitoreres [13].

Ovenstående beskriver standardbehandlingen af svære akutte forværringer i hospitalsregi. For patienter, der ikke har responderet på standardbehandlingen efter en time, kan behandling med NIV yderligere være indiceret, såfremt patienten fortsat er akut respiratorisk acidotisk. [13].

² I denne kontekst referer 'stabil KOL' til fravær af akutte forværringer, men hvor patienten kan have varierende grad af symptomer og tid siden sidste akutte forværring.

Behandling af svære akutte forværringer med NIV i hospitalsregi

Akut NIV er indiceret som behandling i hospitalsregi for patienter med KOL, der opfylder nedenstående kriterier [13]:

- Er indlagt som følge af en svær akut forværring i deres KOL med akut respirationsinsufficiens med hyperkapni
- Har indikationerne $\text{pH} < 7,35$ og $\text{PaCO}_2 > 6,0$ kPa
- Har et eller flere af de følgende symptomer:
 - forværring i dyspnø
 - respirationsfrekvens > 25
 - $\text{PaO}_2 < 7$ kPa uden ilttilskud

Mens kontraindikationer for anvendelsen af NIV inkluderer [13]:

- Væsentlige organsvigt
- Luftvejsproblematikker som forhindrer anvendelse af NIV-masken (øvre luftvejsobstruktion, vejrtrækningsstop, pneumothorax, behov for intubation, mv.)
- Svær kredsløbspåvirkning (kardiogent chok, svær arrytmi, mv.)
- Nedsat bevidsthedsniveau, at patienten ikke ønsker at samarbejde om behandlingen, eller har fravalgt livsforlængende behandling

NIV giver respirationsstøtte, hvor en respirator gennem en maske over næse og mund giver et positivt tryk (inspiratorisk positivt tryk, IPAP), når patienten trækker vejret ind, og et mindre, men stadig positivt tryk (ekspiratorisk positivt tryk, EPAP), når patienten ånder ud. IPAP øger den mængde luft, der udveksles og reducerer derved CO_2 -niveauet i blodet. EPAP øger trykket i lungerne og kan derved øge iltmætningen i blodet [13].

Før 2016 anbefalede kliniske guidelines, at det initiale IPAP-tryk ved NIV-behandling skulle være 12 cm H_2O og at trykket maksimalt skulle sættes op til 20 cm H_2O . I 2016 blev anbefalingerne dog ændret, så det initiale IPAP-tryk fortsat skulle være 12-15 cm H_2O , men at trykket hurtigt skulle sættes til minimum 20 cm H_2O med mulighed for yderligere forhøjelse for at sikre fald i PaCO_2 og normaliseret pH i blodet. Studier indikerer, at NIV med højt IPAP-tryk forbedrer kort- og langtidsoverlevelse for patienter indlagt med akut forværring i deres KOL med samtidig hyperkapni, ligesom det nedsætter behov for intubation og antallet af sengedage. Dansk Lungemedicinsk Selskabs vejledning vedr. anvendelse af NIV til behandling af akut forværring i KOL angiver da også, at det ofte vil være nødvendigt at have et IPAP-tryk på op mod 30 cm H_2O , særligt i starten af indlæggelsen for at behandle hyperkapnien og det lave pH-niveau i blodet (acidosen) [13,17].

Omkring 10-15% af patienter med KOL, der bliver indlagt med akut forværring i deres KOL har behov for NIV. Behandlingen varer da typisk mellem en og fire dage. Behandlingen kan under indlæggelsen pauseres, når patienten er klinisk stabil og den hyperkapniske tilstand har fortaget sig. Indlæggelseslængden bestemmes, i tillæg til hyperkapniens sværhedsgrad, også af årsagerne til hyperkapnien opstod, såsom udtrætning af respirationsmusklerne, hvilket kan tage nogle dage at behandle. Herefter kan patienten sendes hjem. Hos nogle patienter ses det dog, at udtræning af den akutte NIV ikke umiddelbart lader sig gøre fordi patienterne uden NIV forværres respiratorisk, især ofte om natten. Disse patienter vil ofte have gavn af hjemme-NIV, så de kan udskrives til hjemmet, såfremt de øvrige parametre tillader det [13].

Set i forhold til konventionel respiratorbehandling vurderes NIV generelt at være en mild behandlingsform med få bivirkninger, såsom sårdannelse på grund af masken, øjenbetændelse, mv. Omkring 5-15% af de patienter, der tilbydes NIV som sygehusbehandling af akut forværring fravælger dog alligevel behandlingen, fordi de ikke kan tolerere masken [13].

2.2 Anvendelse af non-invasiv ventilation i hjemmet

Hjemme-NIV kan tilbydes som supplement til standardbehandling, som består af den generelle behandling som KOL-patienter tilbydes, herunder rygestop, lungerehabilitering og medicinsk behandling, afhængig af patientens behov, mv., som beskrevet i afsnit 2.1.3.1 [5]. Behandling med hjemme-NIV skal derfor ikke forstås eller anvendes som respirator- eller terminalbehandling [6].

Hjemme-NIV indebærer grundlæggende den samme type intervention, som når NIV anvendes som behandling af akutte forværringer i hospitalsregi (beskrevet i afsnit 2.1.3.2). Ved hjemme-NIV er det dog med fokus på forebyggelse af akutte forværringer mv. bl.a. ved sænkning af blodets CO₂-niveau til under 6,5 kPa. For at opnå dette kan det, i lighed med NIV-behandling på hospitalet, blive relevant at anvende relativt høje IPAP-tryk, hvor det for mange patienter vil være relevant at anvende IPAP-tryk på op mod 20-30 cm H₂O [6]. Målet med anvendelsen af hjemme-NIV er at øge patientens generelle livskvalitet gennem et sænket CO₂-niveau (hvilket medfører øget vågentid, energi, mv.), mindsket risiko for akutte forværringer, indlæggelser og død. Der foreligger en del evidens, der understøtter de positive effekter af anvendelse af hjemme-NIV til behandling af patienter med KOL [18–21]. Betegnelsen 'hjemme-NIV' anvendes for at differentiere denne behandling fra NIV anvendt i hospitalsregi. Behandlingen med hjemme-NIV er derfor patientcentreret og forankret i brugeren, altså patienten og ikke en bestemt lokation. Patienten kan derfor også anvende hjemme-NIV uden for patientens bopæl, såsom i sommerhus, på ferie, mv.

Behandlingen med hjemme-NIV til patienter med KOL er ikke en standard lungemedicinsk behandling. Hjemme-NIV skal opfattes som højtspecialiseret lungemedicinsk behandling, som varetages af læger og sygeplejersker med specialviden og erfaring med anvendelse af udstyret. I Danmark kan behandling med hjemme-NIV påbegyndes enten i ambulant regi eller under indlæggelse, og relevant information tilgår eventuel hjemmepleje omkring behandlingens opstart, og hvad der forventes af hjemmeplejen. Der er dog også mange patienter, for hvem involvering af hjemmepleje ikke er nødvendig, da patienten selv forestår anvendelse af udstyret. Behandlingen titreres løbende med udgangspunkt i blodgasværdier, der indikerer, hvordan patienten responderer på behandlingen, samt patientens oplevelse af behandlingen og eventuelle udfordringer, der måtte være med den. I tillæg bør patienterne gå til regelmæssige kontroller [6].

Hjemme-NIV anvendes til en selekteret gruppe af patienter med meget svær KOL og kronisk respirationssvigt. Anvendelsen af hjemme-NIV er således indiceret for patienter der har spirometriverificeret KOL samt en af de følgende tre indikationer:

- Kronisk stabil hyperkapni, PaCO₂ ≥7 kPa (det kan først vurderes om der er tale om stabil hyperkapni 2-4 uger efter en akut NIV-krævende akut forværring)
- ≥ NIV-krævende akutte forværringer inden for ét år
- Hvis patienten ikke kan aftrappes NIV efter en NIV-krævende akut forværring

I tillæg hertil skal patienten være indforstået med og motiveret for at anvende hjemme-NIV mindst seks timer i døgnet og skal selv kunne tage NIV-masken af. Kontraindikationer for anvendelse af hjemme-NIV inkluderer bl.a. et nedsat bevidsthedsniveau, store sekretmængder og sugebehov og opkastninger [6]. Det er med disse kliniske og praktiske kriterier kun en undergruppe af gruppen af patienter med svær KOL, for hvem anvendelsen af hjemme-NIV er indiceret. Samtidig er det dog forventeligt nogle af de patienter, som har højest morbiditet og mortalitet, dårligst livskvalitet, samt behov for understøttende hjælp og behandling.

Der eksisterer for nuværende ikke et fuld overblik over, hvor mange patienter med KOL der i dag er i behandling med hjemme-NIV på baggrund af ovenstående kriterier. Fagudvalget anslår dog, at forløbene er uensartet fordelt på tværs af landet i en grad, som ikke nødvendigvis reflekterer patientgruppens behov. Fagudvalget vurderer i tillæg, at langt flere patienter, som kunne have gavn af behandlingen, og som lever op til ovenstående kriterier, ikke er blevet tilbudt den.

3 Afgrænsning af analysen

For at afgrænse analysen vedrørende non-invasiv ventilation i hjemmet har fagudvalget opstillet et analysespørgsmål, som præciserer analysens fokus. I de næste underafsnit præsenterer fagudvalget analysespørgsmålet og den tilhørende PICOS, samt specifikationerne for de produkter, som medtages i analysen.

3.1 Analysepørgsmål

Bør non-invasiv ventilation i hjemmet anvendes som behandling af voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom og en af følgende indikationer:

- **Persisterende respirationsinsufficiens (paCO₂ >7kPa) og mere end to uger siden sidste eksacerbation**
- **≥3 NIV-krævende akutte eksacerbationer de sidste 12 måneder**
- **Patienter som ikke kan aftrappes fra NIV efter akut eksacerbation**

Med analysespørgsmålet vurderer fagudvalget, at analysen vedrørende non-invasiv ventilation i hjemmet bedst understøttes af den PICOS, der er opstillet i Tabel 1. PICOS indeholder en beskrivelse af population, intervention, komparator, kliniske effekt- og sikkerhedsmål, samt hvilken setting, som analysespørgsmålet skal besvares i henhold til. For hvert af de kliniske effekt- og sikkerhedsmål har fagudvalget rangeret vigtigheden, angivet den ønskede måleenhed og fastsat den mindste klinisk relevante forskel (MKRF), som er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, som fagudvalget vurderer, har betydning for patientgruppen, og som i klinisk praksis er afgørende for, om non-invasiv ventilation i hjemmet bør anbefales. I afsnit 0 argumenterer fagudvalget for valgene heraf.

Tabel 1 – Specifikation af PICOS. PICOS står for population, intervention, komparator, effekt- og sikkerhedsmål samt setting. Redskabet er med til at afgrænse analysen. Hvis ikke andet er angivet, ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

PICOS	Uddybning
Population	<p>Voksne (≥ 18 år) med kronisk obstruktiv lungesygdom og en af følgende indikationer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stabil/stabiliseret population: Patienter med persisterende respirationsinsufficiens (paCO₂ > 7kPa) og >2 uger siden sidste akutte forværring - Meget ustabil population: Patienter som har haft ≥3 akutte NIV-krævende forværringer inden for det sidste år - Akut population: Patienter som ikke kan aftrappes af NIV efter akut, NIV-krævende forværring <p>Fagudvalget vurderer, at analysen af hjemme-NIV bør udføres separat for de tre ovenstående indikationsgrupper. Dette ud fra den antagelse, at den kliniske effekt og sikkerhed af hjemme-NIV kan være betinget af, hvilken indikation behandlingen påbegyndes på baggrund af. Opdeling i relation til indikation er kun relevant, hvor der er data til at understøtte dette i forhold til de konkrete undersøgelsesspørgsmål (jf. afsnit 4).</p>

	Fagudvalget bemærker at ovenstående indikationer reflekterer forskellige hændelser/tidspunkter i patientforløbet for den gennemsnitlige patientpopulation med KOL ³ . Fagudvalget understreger, at der reelt set er tale om den samme patientpopulation, desuagtet på hvilken indikation anvendelse af hjemme-NIV påbegyndes.	
Intervention	Non-invasiv ventilation i patientens eget hjem som supplement til standardbehandling. Se 3.1.1 for inklusionskriterier og oversigt over de produkter, som fagudvalget medtager i analysen. De produkter, der kan anvendes til hjemme-NIV, analyseres som en produktkategori. Dette skyldes, at fagudvalget vurderer, at produkterne har en sammenlignelig effekt- og sikkerhedsprofil.	
Komparator	Standardbehandling (f.eks. i henhold til GOLD-guidelines).	
Effektmål (vigtighed)	Måleenhed⁴	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (kritisk)	Median tid til død	2 uger
	Andel patienter, der er døde efter det første år	5 %-point
Indlæggelseskrævende akutte forværringer (kritisk)	Median tid til indlæggelseskrævende akut forværring	4 uger
	Gennemsnitlig antal indlæggelseskrævende akutte forværringer per patient per år	0,25 tilfælde per år
Helbredsrelateret livskvalitet (kritisk)	Forskel i indeksscore målt med <i>Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire</i>	5 point [22]
	Forskel i indeksscore målt med <i>Saint Georg's Respiratory Questionnaire</i>	4 point [23]
	Forskel i indeksscore målt med <i>Short Form 36</i>	En forskel på 0,010 i indeksscoren [24]
Alle indlæggelser (Vigtig)	Median tid til indlæggelse	4 uger
	Gennemsnitlig antal indlæggelser per patient per år	0,25 tilfælde per år
Komplikationer (vigtig)	Andel patienter med alvorlige komplikationer (kollapset lunge, aspiration og lungeinfektion)	1 %-point
Setting	Patientens eget hjem. Behandlingsansvaret for opstarten af hjemme-NIV, løbende titrering og justering af behandlingen varetages af sygehuset. Patient, pårørende eller plejepersonale udenfor sygehuset skal være ansvarlig for anvendelse af hjemme-NIV (hygiejne mv.).	

3.1.1 Inklusionskriterier for og inkluderede produkter til non-invasiv ventilation i hjemmet

Der eksisterer en række af produkter på markedet til hjemme-NIV. Fagudvalget medtager produkter, som lever op til følgende kriterier ved tidspunktet for godkendelsen af analysedesignet:

- Produktet skal kunne levere to niveauer af tryk, der blæses ind i luftvejene afhængig af, om patienten ånder ind eller ud (IPAP og EPAP).
- Produktet skal kunne levere et indblæsningstryk (IPAP), der er titrerbart op til 30 cm H₂O.
- Produktet skal kunne levere back-up frekvens; dvs. en frekvens der sætter ind, når patientens egen frekvens kommer under den indstillede værdi.
- Produktet skal være godkendt som medicinsk udstyr.

³ I det resterende dokument anvendes 'patientpopulationen med KOL' og lignende fraseringer til at referere til den subpopulation af patienter med KOL, der er beskrevet her.

⁴ For de effektmål, hvor fagudvalget finder, at flere måleenheder er acceptable, er de angivet i prioriteret rækkefølge.

I Tabel 2 præsenteres de apparater, som fagudvalget har kendskab til, der på nuværende tidspunkt er på det danske marked og som lever op til ovenstående kriterier. Disse medtages derfor i analysen, såfremt der er evidens til at understøtte inklusionen heraf. Fagudvalget vurderer, at evidens vedrørende tidligere versioneringer af produkterne er repræsentativ for produkterne angivet i Tabel 2, for så vidt de lever op til de ovenstående kriterier.

Tabel 2 – Oversigt over produkter til hjemme-NIV. Fagudvalget har med udgangspunkt i ovenstående inklusionskriterier medtaget to produkter, som kan anvendes til hjemme-NIV.

Producent	System
Philips	Dreamstation Avaps
Resmed	Lumis ST-A 150
Loewenstein	Prisma BiPap 30ST

Fagudvalget bemærker, at effekten af hjemme-NIV betinges på det anvendte medicinske udstyr og det 'udviklingstrin', det anvendte udstyr er på. Det betyder også, at når man ser på evidensen vedrørende hjemme-NIV generelt, skal man være opmærksom på, at termen 'hjemme-NIV' er bredt dækkende, hvor evidens vedrørende udstyr, der tidligere er blevet anvendt, ikke nødvendigvis er repræsentativ for den forventede effekt af det udstyr, der anvendes i nuværende praksis.

Fagudvalget bemærker også, at der i praksis vil være flere betydende faktorer for hvilket system til NIV, der er relevant at anvende i klinisk praksis end der er beskrevet i ovenstående kriterier for anvendelse af systemerne. Disse inkluderer bl.a. mulighed for telemonitorering, mulighed for tilkobling af fugter med sikring mod tilbageløb, alarm ved afkobling, mv. Disse faktorer er dog ikke betingende for, at evidens vedrørende systemernes kliniske effekt og sikkerhed kan inkluderes i den større analyse.

4

Analysens fire perspektiver

Til at besvare analysespørgsmålet vil fagudvalget belyse fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi. Fagudvalget har formuleret undersøgelsesspørgsmål inden for de enkelte perspektiver, som danner rammen for, hvordan analysespørgsmålet bedst muligt besvares. I de næste underafsnit præsenterer fagudvalget undersøgelsesspørgsmålene og den metodiske tilgang til afdækningen heraf.

4.1 Klinisk effekt og sikkerhed

Fagudvalget undersøger den kliniske effekt og sikkerhed af hjemme-NIV set i forhold til standardbehandling. Med den kliniske effekt har fagudvalget vurderet, at det skal undersøges, om og i hvilken grad anvendelsen af hjemme-NIV påvirker patienternes overlevelse og helbredsrelaterede livskvalitet samt antal akutte forværringer og indlæggelser. Der er ofte både positive og negative effekter forbundet med brugen af enhver teknologi, hvilket understreger vigtigheden af at belyse sikkerhedsaspektet. Af denne grund har fagudvalget vurderet, at forekomsten af komplikationer ved behandling med hjemme-NIV skal belyses, som uddybet i afsnit 4.1.2.

Til belysningen af perspektivet, har fagudvalget opstillet ét undersøgelsesspørgsmål, som fremgår herunder.

4.1.1 Undersøgelsesspørgsmål 1 - klinisk effekt og sikkerhed

US1: Er der relevante forskelle i de kliniske effekt- og sikkerhedsmål mellem hjemme-NIV og standardbehandling?

Undersøgelsesspørgsmålet besvares med udgangspunkt i den eksisterende videnskabelige litteratur. Fagudvalget vurderer, at perspektivet skal belyses med udgangspunkt i randomiserede kontrollerede forsøg eller systematiske oversigtsartikler heraf. Hvis dette ikke er muligt, eller evidensgrundlaget er begrænset, vil fagudvalget supplere datagrundlaget med observationelle studier, såfremt disse er af tilstrækkelig kvalitet. Analysemetoden afhænger af datagrundlaget og tager udgangspunkt i metodikken beskrevet i Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser.

4.1.2 Gennemgang af effekt- og sikkerhedsmål

I gennemgangen af effekt- og sikkerhedsmålene, som fremgår af PICOS-specifikationen, udfolder fagudvalget i nedenstående afsnit vigtigheden, måleenheden og fastsættelsen af MKRF. Fagudvalget har valgt effektmålene med udgangspunkt i, hvad der forventes af primær betydning for patientgruppen i valget mellem hjemme-NIV og standardbehandling.

4.1.2.1 Overlevelse (Kritisk)

Danmark har den højeste dødelighed som følge af KOL i Vesteuropa. Antallet af KOL-relaterede dødsfald er således på cirka ca. 4000 årligt. Derudover er patienter med KOL i øget risiko for andre somatiske sygdomme, herunder kardiovaskulære lidelser og lungekræft [25]. Reduktion i dødelighed er relevant set både fra patienternes og samfundets perspektiv, hvorfor fagudvalget vurderer, at dødelighed er et kritisk effektmål at medtage i denne analyse.

Fagudvalget vurderer, at det er relevant at medtage død, uanset årsag, og opgøre effektmålet i relation til to forskellige måleenheder: 1) median tid til død og 2) andel patienter, der er døde efter det første år. Ud fra en erfaringsbaseret drøftelse i fagudvalget, er MKRF fastsat til hhv. 1) 2 uger og 2) 5 %-point.

4.1.2.2 Indlæggelseskrævende akutte forværringer (Kritisk)

Eksacerbationer – eller akutte forværringer – er karakteriseret ved en midlertidig forværring af KOL-symptomer (se også beskrivelse i afsnit 2.1.2.1). Alle patienter med lungesygdom oplever variation i sværhedsgraden af deres symptomer – f.eks. hvad angår åndenød, hoste og trykken for brystet. Akutte forværringer kan påvirke patienternes livskvalitet negativt [11], blive behandlingskrævende, herunder potentielt indlæggelseskrævende, resultere i behov for permanente justeringer i behandlingsplanen og i værste fald død [25]. I lyset heraf vurderer fagudvalget, at akutte forværringer er et kritisk effektmål at medtage i denne analyse.

Fagudvalget vurderer, at det er relevant at medtage indlæggelseskrævende akutte forværringer, og opgøre effektmålet i relation til to forskellige måleenheder: 1) median tid til indlæggelseskrævende akut forværring og 2) det gennemsnitlige antal indlæggelseskrævende akutte forværringer per patient per år. Ud fra en erfaringsbaseret drøftelse i fagudvalget, er MKRF fastsat til hhv. 1) 4 uger og 2) 0,25 tilfælde per patient.

4.1.2.3 Helbredsrelateret livskvalitet (Kritisk)

Fagudvalget vurderer, i overensstemmelse med Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser, at helbredsrelateret livskvalitet er kritisk at medtage i denne analyse.

Fagudvalget vurderer, at effektmålet skal opgøres med de følgende instrumenter og fastsætter MKRF i overensstemmelse med validerede MRKF som fremgår af litteraturen:

- *Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire* (SRI), MRKF: Ændring i indeksscore på 5 [22].
- *Saint Georg's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), MRKF: Ændring i indeksscore på 4 [23].
- *Short Form 36* (SF-36), MRKF: Ændring i indeksscore på 0,010 [24].

4.1.2.4 Alle indlæggelser (Vigtig)

I Danmark er KOL den hyppigste enkeltårsag til indlæggelser [25]. Fagudvalget vurderer, at indlæggelser er af væsentlig betydning for patienter med KOL og dissers pårørende, da indlæggelser er associeret med øget sygelighed og dødelighed, og oplevelserne ydermere kan medføre eller forværre f.eks. bekymring og angst for at dø. I lyset heraf vurderer fagudvalget, at indlæggelser er et vigtigt effektmål at medtage i denne analyse.

Fagudvalget vurderer, at det er relevant at medtage alle indlæggelser, uagtet om de er KOL-relaterede, og opgøre effektmålet i relation til to forskellige måleenheder: 1) median tid til indlæggelse og 2) det gennemsnitlige antal indlæggelser per patient per år. Ud fra en erfaringsbaseret drøftelse i fagudvalget er MKRF fastsat til hhv. 1) 4 uger og 2) 0,25 tilfælde.

4.1.2.5 Komplikationer (Vigtig)

Med henblik på at indfange sikkerhedsaspektet vurderer fagudvalget, at komplikationer af særlig alvorligheds karakter er et vigtigt effektmål at medtage i denne analyse, herunder:

- Kollapset lunge (pneumothorax),
- Aspiration, og
- Lungeinfektion

Fagudvalget vurderer, at effektmålet skal opgøres som andelen af patienter, der oplever forekomsten af én eller flere af ovenstående komplikationer med længst mulig opfølgningstid. Den mindst klinisk relevante forskel er fastsat til 1 %-point ud fra en erfaringsbaseret drøftelse i fagudvalget.

Fagudvalget anerkender, at der kan forekomme yderligere komplikationer relateret til anvendelsen af hjemme-NIV behandling, som dog ikke er alvorlige i en klinisk, behandlingskrævende kontekst, men ikke desto mindre er genererende for patienten i hverdagen, såsom mundtørhed og kløe. Fagudvalget vurderer, at disse forventeligt vil blive belyst i forbindelse med patientperspektivet, hvor erfaringer med brugen af hjemme-NIV behandling belyses (se afsnit 4.3.1).

4.2 Organisatoriske implikationer

På nuværende tidspunkt er der udarbejdet nationale retningslinjer vedrørende anvendelsen af hjemme-NIV til patienter med KOL [6]. Retningslinjen beskriver dog ikke, hvordan behandlingen skal tilrettelægges organisatorisk, hvor brugen af teknologien forventeligt kræver samarbejde på tværs af faggrupper og sektorgrænser i sundhedsvæsenet. Af denne grund vurderer fagudvalget, at den nuværende tilrettelæggelse af behandlingen samt at erfaringer og holdninger til denne tilrettelæggelse blandt behandlings- og plejansvarligt sundhedspersonale bør belyses. I forlængelse heraf finder fagudvalget det relevant at identificere, om der kan forekomme opgaveflytninger og/eller -forskydninger, som følge af en eventuelt positiv anbefaling af hjemme-NIV til patienter med KOL. Slutteligt vurderer fagudvalget det relevant at identificere, om anvendelsen af hjemme-NIV påkræver et bestemt kompetenceniveau fra patienternes side, og hvordan det understøttes rent organisatorisk, at patienterne besidder dette.

I nedenstående afsnit er de forskellige foci uddybet. Fagudvalget har vurderet, at disse udgør de centrale organisatoriske implikationer, som skal belyses for at danne et informeret grundlag, hvorpå Rådet kan formulere sin anbefaling. Fagudvalget vurderer, at den metodik, der er beskrevet i afsnit 4.2.4, kan anvendes til belysning af alle undersøgelsesspørgsmål vedr. de organisatoriske implikationer.

4.2.1 Undersøgelsesspørgsmål 2

- Nuværende tilrettelæggelse af behandling med hjemme-NIV

US2: Hvordan tilrettelægges behandling med hjemme-NIV for nuværende, og hvilke erfaringer har behandlings- og plejansvarligt sundhedspersonale hermed?

Anvendelsen af hjemme-NIV opstartes i hospitalsregi, enten ambulante eller under indlæggelse [6], hvorefter den daglige anvendelse i eget hjem overgår til patienten og dennes pårørende samt evt. plejepersonale. Der foreligger ingen national guideline for tilrettelæggelsen af hjemme-NIV, og dermed ingen formel indsigt i, hvad det organisatorisk kræver at opstarte og drive behandlingen.

Med dette undersøgelsesspørgsmål ønsker fagudvalget derfor at undersøge, hvordan behandling med hjemme-NIV tilrettelægges på tværs af landets regioner og kommuner, samt hvilke erfaringer behandlings- og plejansvarligt sundhedspersonale har hermed og deres holdninger hertil. I nærværende analyse omfatter termen 'behandlings- og plejansvarligt sundhedspersonale' læger og sygeplejersker på behandlingsansvarlige sygehuse, samt plejepersonale, der understøtter den praktiske håndtering af behandlingen i hverdagen, såsom hjemmesygeplejersker.

Fagudvalget vurderer, at det ikke er relevant at belyse US2 dybdegående separat i forhold til indikationen for hjemme-NIV, men i stedet i forhold til hele den voksne patientpopulation med KOL. Fagudvalget ønsker, at belysningen af US2 skal indebære en overordnet beskrivelse af, hvordan den 'standardiserede behandling med hjemme-NIV' tilrettelægges. Fagudvalget er bevidst om, at patientforløb altid tilrettelægges efter en konkret faglig vurdering, hvorfor det kan være svært at tale om 'standardiserede forløb'. For nærværende analyse er det dog ikke relevant at gå i dybden med den variation, der kan opleves i individuelle patientforløb. Det er i stedet de generelle faglige forhold ved opstart og efterfølgende behandling, der vil blive belyst. Fagudvalget forventer ikke, at der i belysningen af US2 redegøres detaljeret for arbejdsgangene i praksis, men at der er fokus på behandlingsansvar, sektorovergange, mv. Denne viden danner basis for videre forståelse af de organisatoriske forudsætninger, der vil være for en eventuelt øget anvendelse af hjemme-NIV (jf. US3, afsnit 4.2.2). På samme måde vurderer fagudvalget det ikke relevant at redegøre detaljeret for myndighedsudøvelse, finansiering eller eksisterende samarbejdsaftaler, der måtte være mellem regioner og kommuner vedrørende hjemme-

NIV, da fagudvalget vurderer, at disse emner ikke vil være betingende for udfaldet af Rådets anbefaling vedrørende anvendelse af hjemme-NIV.

4.2.2 Undersøgelsesspørgsmål 3 - Opgavefordeling i forbindelse med hjemme-NIV

US3: Hvilke opgaveflytninger og -forskydninger kan der forekomme på tværs af sundhedsvæsenet ved anvendelse af hjemme-NIV relativt til standardbehandling, og hvilke kompetencer skal der til for at understøtte disse?

Når behandling med NIV anvendes ved indlagte patienter, varetages alle opgaver i forbindelse med behandlingen effektivt i hospitalsregi [13]. Ved hjemme-NIV ligger behandlingsansvaret fortsat i det specialiserede hospitalsregi, selvom anvendelsen heraf foregår i hjemmet [6](se også afsnit 2.2). Fagudvalget vurderer dog, at der ikke desto mindre kan opstå en anden opgavefordeling, når behandlingen etableres i patientens eget hjem.

Fagudvalget finder det relevant at få overblik over den opgavefordeling, der forekommer på tværs af sektorer ved anvendelse af hjemme-NIV, samt undersøge hvilke kompetencer der potentielt skal være til stede, for at kunne understøtte disse opgaveflytninger og -forskydninger. Denne viden kan være med til at belyse, hvilke – om nogen – opgaveflytninger, der er nødvendige, og hvilke opgaveforskydninger inden for sundhedsvæsenet, man kan risikere ved øget brug af hjemme-NIV. Hvis der forekommer opgaveflytninger og -forskydninger i forbindelse med anvendelse af hjemme-NIV relativt til standardbehandling, kan forudgående identifikation og aktiv håndtering heraf facilitere (øget) anvendelse af hjemme-NIV, hvis Rådet formulerer en positiv anbefaling af anvendelse af hjemme-NIV. I sammenhæng hermed vurderer fagudvalget det relevant at identificere hvor i sundhedsvæsenet, der forventeligt vil ske et ændret træk på personaleresourcer, hvis Rådet fremsætter en positiv anbefaling af anvendelsen af hjemme-NIV til patienter med KOL.

Fagudvalget anerkender, at patienten og dennes pårørende også kan være aftagere af opgaver i forbindelse med opstart og anvendelse af hjemme-NIV. Fagudvalget forventer, at eventuelle opgaveflytninger eller -forskydninger til patienten og dennes pårørende vil blive identificeret i forbindelse med belysningen af patientperspektivet (afsnit 4.3).

Fagudvalget forventer, at US3 kan belyses i sammenhæng med og relation til US2, da fundene for US2 danner naturligt afsæt for fundene i US3.

4.2.3 Undersøgelsesspørgsmål 4 - Krav til patient- og/eller pårørendekompetencer

US4: Kræver behandling med hjemme-NIV at patienter har bestemte kompetencer og/eller forhold, og hvordan understøtter sundhedsvæsenet disse?

Korrekt brug af NIV-udstyret er betingende for, at patienterne opnår størst muligt udbytte af behandlingen. Af den grund vurderer fagudvalget det relevant at have indblik i, om behandlingsansvarlige læger og sygeplejersker vurderer, at anvendelsen af hjemme-NIV kræver bestemte kompetencer eller forhold ved patienten, f.eks. pårørende, bopæl eller patientens generel efterlevelse af KOL-behandling. Her vurderer fagudvalget det således relevant at få indblik i, om behandlingsansvarlige læger og sygeplejersker har særlige opmærksomhedspunkter, som ikke er direkte relateret til patientens kompetencer, når de vurderer, om en patient er egnet til at anvende hjemme-NIV.

Hvis patienter og eventuelt pårørende har behov for opkvalificering for at kunne anvende hjemme-NIV, skal de organisatoriske rammer være til stede for at kunne understøtte dette. Derfor ønsker fagudvalget det også i forbindelse med US4 belyst, hvordan denne eventuelle opkvalificering foregår på nuværende tidspunkt. Fagudvalget vurderer det ikke relevant at belyse US4 dybdegående separat i forhold til de tre indikationsgrupper for hjemme-NIV, men i stedet i forhold til hele den voksne patientpopulation med KOL.

4.2.4 Metodik til belysning af de organisatoriske implikationer - Litteraturgennemgang og interviews

Fagudvalget forventer, at undersøgelsesspørgsmålene, der anvendes til at belyse de organisatoriske implikationer, kan belyses med afsæt i en fokuseret litteratursøgning i eksisterende kliniske behandlingsvejledninger, patientinformationsmateriale, hjemmesider for behandlende lungeambulatorier, den eksisterende, videnskabelig litteratur, fagudvalgets vurderinger, mv. Grundet undersøgelsesspørgsmålenes fokus forventer fagudvalget dog ikke, at undersøgelsesspørgsmålene udelukkende kan besvares med udgangspunkt i eksisterende evidens. Derfor vurderer fagudvalget det i tillæg relevant at supplere fundene fra de skriftlige kilder med nyindhentet empiri blandt behandlings- og plejeansvarligt sundhedspersonale, herunder behandlingsansvarlige læger og sygeplejersker, samt hjemmesygeplejersker. Fagudvalgets kliniske medlemmer er i denne forbindelse behjælpelige med at identificere og oprette kontakt til relevante respondenter til interviewundersøgelser blandt behandlings- og plejeansvarligt sundhedspersonale. Behandlingsrådets sekretariat er ansvarligt for gennemførelsen og analyse af disse interviews. Fundene inden for de enkelte undersøgelsesspørgsmål forventes afrapporteret i narrativ, opsummerende form.

4.3 Patient- og pårørendeperspektivet

Da behandling med hjemme-NIV forudsætter, at patienterne er (med)ansvarlige for den daglige håndtering af teknologien, vurderer fagudvalget, at patientforventninger, -erfaringer og -holdninger i denne forbindelse bør belyses. Herudfra vil fagudvalget udlede, hvilke elementer, der kan være faciliterende og udgøre barrierer for anvendelsen af hjemme-NIV. I tillæg vurderer fagudvalget, at pårørende ofte tager del i og påtager sig en central rolle for, at behandling med hjemme-NIV implementeres og anvendes hensigtsmæssigt i hverdagen. Af denne grund vurderer fagudvalget det relevant at belyse patient- og pårørendeperspektivet.

I nedenstående afsnit er de forskellige foci uddybet. Fagudvalget har vurderet, at disse udgør de centrale aspekter i belysningen af patient- og pårørendeperspektivet for at levere et informeret beslutningsgrundlag, som Rådet kan træffe en anbefaling på baggrund af. Fagudvalget vurderer, at den metodik, der er beskrevet i afsnit 4.3.4, kan anvendes til belysning af alle undersøgelsesspørgsmål vedr. patient- og pårørendeafsnittet.

4.3.1 Undersøgelsesspørgsmål 5 - Forventet udbytte og hverdagserfaringer

US5: Hvilke forestillinger og erfaringer har patienter om og med hjemme-NIV?

Med dette undersøgelsesspørgsmål vil fagudvalget belyse, hvilke forestillinger voksne patienter med KOL har om behandling med hjemme-NIV. Denne viden kan give en indikation af, hvilke behov målgruppen har, og om sundhedsvæsenet kan imødekomme dette ved at udbyde hjemme-NIV.

Derudover ønsker fagudvalget at belyse, hvilke erfaringer patienter med KOL har med brugen af hjemme-NIV i hverdagen, da behandlingen kræver daglig interaktion med teknologien – f.eks. ved påsætning af masken, hvorved patienten har en aktiv rolle i håndteringen af egen behandling. Det er muligt, at teknologien kan bibringe en sundhedsmæssig forbedring, men det kan også være, at patienten vil opleve behandlingstilbuddet som en stærk tilstedeværelse af teknologi i sit privatliv.

I tillæg vil fagudvalget belyse, hvilke oplevelser patienter med KOL har med det interprofessionelle samarbejde omkring anvendelsen af hjemme-NIV, da behandlingen typisk involverer sundhedspersonale på tværs af sektorgrenser; fra det specialiserede lungeambulatorie til kommunale aktører i ældreplejen samt evt. praktiserende læger. Flere hjemme-NIV apparater har endvidere en indbygget telemonitoreringsfunktion, som gør det muligt for fagpersonale på hospitalet at ændre i NIV-indstillingerne på afstand, hvis patienten f.eks. oplever en tilstand af akut forværring. Hertil vil fagudvalget interessere sig for, hvorvidt organiseringen af hjemme-NIV opleves sammenhængende.

Fagudvalget vurderer, at US5 kan belyses i forhold til hele den voksne patientpopulation med KOL. Hvis der i analysearbejdet identificeres forskellige forventninger og erfaringer afhængigt af på hvilken indikation, patienter har påbegyndt anvendelsen af hjemme-NIV, vil dette dog blive afrapporteret.

4.3.2 Undersøgelsesspørgsmål 6 - Forhold af betydning for ibrugtagning og anvendelse

US6: Hvilke elementer, vurderer patienter, kan være faciliterende og udgøre barrierer for deres anvendelse af hjemme-NIV?

Fagudvalget finder det relevant at identificere hvilke forhold, som kan være faciliterende og/eller udgøre barrierer for ibrugtagningen og anvendelsen af hjemme-NIV, da dette bl.a. kan have betydning for, hvor mange patienter der forventeligt vil tage imod behandling med hjemme-NIV. Behandlingen af hjemme-NIV kræver, som nævnt ovenfor, inddragelse af patienten i hverdagen, trods et ofte nedsat funktionsniveau, samtidig med, at teknologien involverer sundhedsprofessionelle på tværs af sektorgrænser. I den forbindelse vil fagudvalget interessere sig for, om behandlingen kræver en vis grad af sundhedskompetence og om der er noget sundhedsvæsenet kan gøre for at forbedre og/eller optimere brugen af hjemme-NIV, så patienten opnår det forventede udbytte af behandlingen.

Fagudvalget forventer, at US6 belyses i relation til US5, da fundene fra US5 danner grundlag for identifikationen af faktorer, der kan være hhv. faciliterende og/eller udgøre barrierer for ibrugtagningen og anvendelsen af hjemme-NIV.

4.3.3 Undersøgelsesspørgsmål 7 - Pårørendeerfaringer

US7: Hvilken rolle har pårørende i patienters anvendelse af hjemme-NIV og hvad er deres oplevelser hermed?

Nogle grundlæggende forudsætninger for at modtage NIV behandling i eget hjem er, at patienten er i stand til at efterleve instruktioner om brugen af apparatet og f.eks. har mulighed for at tage masken af i tilfælde af akutte situationer. Da anvendelse af teknologien for nogle patienter afhænger af hjælp fra pårørende, finder fagudvalget det nødvendigt at belyse, hvordan disse pårørende oplever at tage del i behandlingen, og hvilken indvirkning teknologien har af både praktisk og relationel karakter i deres hverdagsliv.

Fagudvalget vurderer det ikke relevant at belyse US7 dybdegående separat i forhold til indikationen for hjemme-NIV, men i stedet i forhold til pårørende desuagtet på hvilken baggrund hjemme-NIV er blevet påbegyndt.

4.3.4 Metodik til belysning af patient- og pårørendeperspektivet - Litteratursøgning og interviews

Fagudvalget vurderer, at undersøgelsesspørgsmålene vedrørende patient- og pårørendeperspektivet (US5, US6 og US7) kan tage afsæt i en systematisk litteratursøgning. Fagudvalget forventer dog ikke, at undersøgelsesspørgsmålene udelukkende kan besvares med udgangspunkt i eksisterende evidens, da denne ikke forventes at indeholde repræsentativ og opdateret information omkring danske patienters oplevelser og præferencer i relation til hjemme-NIV. Af denne grund vurderer fagudvalget, at det er relevant at supplere datagrundlaget med nyindhentet empiri gennem individuelle interviews med danske patienter med KOL (US5 og US6) og deres pårørende (US7), der anvender eller har fravalgt anvendelse af hjemme-NIV. Fagudvalgets kliniske repræsentanter er i denne forbindelse behjælpelige med at identificere og oprette kontakt til relevante respondenter. Behandlingsrådets sekretariat er ansvarlige for gennemførelsen og analysen af disse interviews. Fundene for undersøgelsesspørgsmålene forventes afleveret i narrativ, opsummerende form med identifikation af tematikker.

4.4 Sundhedsøkonomi

Analysen skal skabe et overblik over, i hvor høj grad hjemme-NIV giver mere værdi for pengene set i forhold til standardbehandling, samt hvilke budgetnære konsekvenser en eventuel positiv anbefaling af hjemme-NIV vil medføre for de regionale budgetter. Derfor inkluderer perspektivet vedrørende sundhedsøkonomi både en sundhedsøkonomisk analyse og en budgetkonsekvensanalyse (hhv. US8 og US9). Undersøgelsesspørgsmålene skal besvares i relation til det danske setting og fagudvalgets overordnede rammer for de to analyser. Rammerne er angivet i Tabel 3.

Hvis der i den videnskabelige litteratur findes studier, der kan belyse US8 og US9 i overensstemmelse med rammerne, der er angivet i Tabel 3, kan disse afrapporteres til belysningen. Fagudvalget vurderer, at gennemgangen af den videnskabelige litteratur for at identificere studier, der kan belyse undersøgelsesspørgsmålene, kan gennemføres som en fokuseret litteratursøgning.

For så vidt, der i den fokuserede søgning ikke identificeres studier, der kan belyse US8 og US9, vil fagudvalget udarbejde analyser til besvarelse heraf. Fagudvalget har derfor angivet yderligere specifikationer for den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen i forbindelse med undersøgelsesspørgsmålene for så vidt det er tilfældet. Fagudvalget leverer den sygdoms- og behandlingsspecifikke faglighed, som den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen skal baseres på, mens Behandlingsrådets sekretariat står for den metodiske faglighed og praktiske udarbejdelse af analyserne.

Tabel 3 – Rammer for den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen.

	Sundhedsøkonomisk analyse	Budgetkonsekvensanalyse
Intervention og Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Non-invasiv ventilation i patientens eget hjem som supplement til standardbehandling. <p>Udstyret der anvendes til hjemme-NIV inkluderer produkterne i Tabel 2. Produkterne analyseres som en produktkategori. Dette skyldes, at fagudvalget vurderer, at produkterne har en sammenlignelig effekt- og sikkerhedsprofil.</p> <ul style="list-style-type: none"> Standardbehandling (i henhold til GOLD-guidelines). 	
Analysemetode	<ul style="list-style-type: none"> Cost-utility analyse (CUA) Omkostningseffektivitetsanalyse (CEA) 	Kasseøkonomisk analyse
Effekt mål	<ul style="list-style-type: none"> CUA: Kvalitetsjusterede leveår (QALYs) CEA: Indlæggelseskrævende akut forværring 	DKK
Tidshorisont	<ul style="list-style-type: none"> Livstid 	5 år
Metode til ekstrapolering hvis relevant	Ved ekstrapolering af kliniske data mv. forventes dette håndteret i henhold til Behandlingsrådets tekniske bilag vedr. sundhedsøkonomisk modellering samt Medicinrådets vejledning om anvendelse af forløbsdata i sundhedsøkonomiske analyser.	Ikke relevant
Analyseperspektiv	Begrænset samfundsperspektiv	Regionale sundhedsbudgetter beregnet samlet for de fem regioner
Omkostningskomponenter der som minimum skal estimeres	<p>Omkostninger bør inkludere, men er ikke begrænset til:</p> <ul style="list-style-type: none"> Løbende behandling af KOL (standardbehandling) Oplæring af patienter i anvendelse af NIV-udstyr ved ambulante og indlagt opstart 	<p>Udgifter bør inkludere, men er ikke begrænset til:</p> <ul style="list-style-type: none"> Oplæring af patienter i anvendelsen af NIV-udstyr ved ambulante og indlagt opstart Udstyr anvendt til hjemme-NIV (apparatur, slanger, masker, mv)

Følsomhedsanalyser	<ul style="list-style-type: none"> • Udstyr anvendt til hjemme-NIV (apparat, slanger, masker, mv) • Vedligeholdelse af NIV-udstyr (service, rengøring, mv.) • Behandlingskrævende akutte forværringer (akutte indlæggelser med NIV eller respiratorbehandling, mv.) • Løbende sundhedsfaglig monitoring ved anvendelse af hjemme-NIV 	<ul style="list-style-type: none"> • Vedligeholdelse af NIV-udstyr for så vidt denne varetages i regionalt regi (service, rengøring, mv.) • Behandlingskrævende akutte forværringer (akutte indlæggelser med NIV eller respiratorbehandling, mv.) • Løbende sundhedsfaglig monitoring ved anvendelse af hjemme-NIV
	Følsomhedsanalyser bør udføres på, men er ikke begrænset til de analyser, som er beskrevet i teksten nedenfor.	

4.4.1 Undersøgelsesspørgsmål 8 - Omkostningseffektiviteten af hjemme-NIV

US8: Hvad er omkostningseffektiviteten af hjemme-NIV i forhold til standardbehandling for voksne patienter med KOL⁵?

Fagudvalget vurderer, at omkostningseffektiviteten af hjemme-NIV i forhold til standardbehandling skal undersøges ved hjælp af en omkostningseffektivitetsanalyse (CEA) og en *cost-utility* analyse (CUA). Fagudvalget vurderer, at det er relevant at foretage disse analyser, da informationerne fra disse supplerer hinanden og belyser den indbydes omkostningseffektivitet af hjemme-NIV og standardbehandling forskelligt. Fagudvalget vurderer, at effektmålet for CEA'en skal være indlæggelseskrævende akutte forværringer, mens kvalitetsjusterede leveår (QALYs) skal anvendes som effektmål i CUA'en (baggrunden herfor er uddybet i afsnit 4.4.1.2).

Fagudvalget vurderer, at de sundhedsøkonomiske analyser, så vidt det er muligt, bør udføres i relation til indikationsgrupperne, som angivet i PICOS-specifikationen i Tabel 1. Dette skyldes, at fagudvalget forventer, at effekten af hjemme-NIV i relation til effektmålene kan være betinget af indikationen, hvorpå anvendelsen af hjemme-NIV påbegyndes. Af denne grund udføres der separate sundhedsøkonomiske analyser for de tre indikationsgrupper.

I de næste afsnit præsenteres de metodiske valg, som fagudvalget vurderer, bør anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, herunder patientpopulation, anvendte effektmål, analysemetode og tidshorisont. Til sidst præsenteres de følsomhedsanalyser, som fagudvalget umiddelbart vurderer er relevante.

4.4.1.1 Patientpopulation

Patientpopulationen forventes at reflektere den danske patientpopulation med KOL, som oplever de inkluderede indikationer. Fagudvalget forventer umiddelbart ikke forskelle i baseline karakteristika for de tre indikationsgrupper. Patientpopulationens karakteristika på tværs af de sundhedsøkonomiske analyser bliver dog betinget af datatilgængelighed i den videnskabelige litteratur i forbindelse med analysernes udarbejdelse. De sundhedsøkonomiske analyser undersøger ikke omkostningseffektiviteten eksplicit i relation til køn, hvorvidt patienter ryger eller ej, har kardiovaskulær sygdom, søvnapnø, GOLD klassificering, sygdomsvarighed, mv.

⁵ Undersøgelsesspørgsmålet vedrører udelukkende den patientpopulation, der er beskrevet i Tabel 1.

4.4.1.2 Effektmål

I CEA'en skal effektmålet være kvantificerbar, relevant for patienter med KOL, og forekomsten heraf skal forventeligt være påvirket af anvendelsen af hjemme-NIV relativt til standardbehandling. Jf. Tabel 1 vurderer fagudvalget, at forekomsten af indlæggelseskrævende akutte forværringer er et kritisk og patientrelevant effektmål, da forekomsten heraf påvirker patienternes livskvalitet negativt [11], og prædisponerer for yderligere akutte forværringer og mortalitet [26,27], ligesom det er et effektmål, der potentielt påvirkes af anvendelsen af hjemme-NIV relativt til standardbehandling. Hvis MKRF i antal indlæggelseskrævende akutte forværringer mellem hjemme-NIV og standardbehandling (MKRF: 0,25 tilfælde per år) ikke kan dokumenteres for en eller flere af indikationsgrupperne, udføres CEA'en ikke for disse. Resultatet af CEA'en vil forventeligt blive angivet som omkostninger for at *undgå* en indlæggelseskrævende akut forværring ved anvendelse af hjemme-NIV frem for standardbehandling.

Hvor CEA'en kun afspejler effekten af hjemme-NIV i relation til én parameter, kan CUA'en inkludere en eventuel forskel i effekt mellem hjemme-NIV og standardbehandling i relation til flere parametre samtidigt. I CUA'en er effektmålet kvalitetsjusterede leveår (*quality-adjusted life years, QALYs*), som er et indekssmål, der indfanger både den helbredsrelaterede livskvalitet og kvantitet af det liv, der leves. Hvis der er forskelle mellem anvendelsen af hjemme-NIV og standardbehandling i forhold til elementer, der kan påvirke den helbredsrelaterede livskvalitet, f.eks. akutte forværringer, vil dette komme til udtryk i en forskel i det totale antal QALYs, der opnås med hhv. anvendelse af hjemme-NIV og standardbehandling. Resultatet af CUA'en vil forventeligt blive angivet som omkostninger pr. *vunden* QALY ved anvendelse af hjemme-NIV frem for standardbehandling.

Yderligere detaljer om de sundhedsøkonomiske analyser er beskrevet i Behandlingsrådets metodevejledning samt andre kilder [28,29].

4.4.1.3 Analysemetode

Behandlingsrådets sekretariat udarbejder CEA'en og CUA'en ved hjælp af sundhedsøkonomisk modellering med udgangspunkt i kohorteberegninger og en Markovmodel. Sekretariatet konstruerer den sundhedsøkonomiske model med brug af softwaren TreeAge Pro®. Modelstrukturen betinges af tilgængelighed af data, herunder data som findes i forbindelse med afdækning af den kliniske effekt og sikkerhed ved hjemme-NIV og standardbehandling (jf. afsnit 4.1.2). Fagudvalget ønsker, at sekretariatet designer Markovmodellen, så den er så nuanceret, at den er klinisk pålidelig samtidig med, den ikke skal være unødvendigt kompleks i forhold til undersøgelsesspørgsmålet. Fagudvalget forventer, at den samme model vil kunne anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af anvendelsen af hjemme-NIV for alle tre indikationsgrupper angivet i Tabel 1, dog med tilpasninger af inputparametre, hvor dette er understøttet af den tilgængelige evidens.

Markovmodellen forventes at inkludere elementer, som påvirker patienternes helbredsrelaterede livskvalitet og omkostningsakkumulation, såsom – men ikke begrænset til – forekomsten af akutte forværringer af forskellig sværhedsgrad. I Markovmodellen forventes patienter at blive ved med at anvende hjemme-NIV eller standardbehandling, når først de er blevet tildelt behandlingsmetoden. Modellen inkorporerer derfor f.eks. ikke, at patienter kan holde op med at anvende hjemme-NIV, når de først har påbegyndt behandling hermed ud fra den vurdering af anvendelsen af *intention-to-treat* data allerede indfanger betydningen af eventuelt manglende anvendelse af hjemme-NIV. Markovmodellens cykluslængde vil blive fastsat i forbindelse med gennemgang af litteraturen med særligt fokus på, hvordan og hvor længe akutte forværringer påvirker omkostningsakkumulation, patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, risiko for indlæggelse, mortalitet, mv.

Fagudvalget vil vurdere den sundhedsøkonomiske models overfladevaliditet (*face validity*) i forhold til struktur og sammenhæng. Modellens validitet i forhold til beregninger og resultater vil blive sammenholdt med epidemiologiske data, studiedata, og andre publicerede, fagfællebedømte sundhedsøkonomiske studier, så vidt det er muligt og relevant.

4.4.1.4 Tidshorisont

Fagudvalget vurderer, at både CEA'en og CUA'en skal udføres med udgangspunkt i en livstidshorisont, dvs. indtil hele kohorten er overgået til det absorberende stadie (død) i Markovmodellen. Dette skyldes den kroniske natur af KOL, hvor patienter forventeligt er påvirket i hele deres resterende levetid, og hvor anvendelsen af hjemme-NIV potentielt kan påvirke forekomsten af akutte forværringer, den helbredsrelaterede livskvalitet og omkostningsakkumulation i hele perioden.

Fagudvalget angiver det endelige antal år, som modelleres for at opnå livstidshorisonten i forbindelse med udarbejdelse af analyserapporten.

4.4.1.5 Følsomhedsanalyser

Basecase-analyserne i CEA'erne og CUA'en på de tre indikationer suppleres med oneway-analyser på inputparametre og probabilistisk følsomhedsanalyse til undersøgelse af al parameterusikkerhed simultant. I tillæg vurderer fagudvalget, at der som minimum bør udføres følsomhedsanalyser på de nedenfor stående elementer for begge sundhedsøkonomiske analyser:

Følsomhedsanalyse 1: Årlige omkostninger til NIV-udstyr

Prisen på NIV-udstyr kan være betydende for omkostningseffektiviteten af anvendelse af hjemme-NIV, ligesom det er en parameter, der kan ændres betydeligt over tid, bl.a. i forbindelse med udbud. Derfor undersøges betydningen af at øge og mindske de årlige omkostninger forbundet med produkterne, der anvendes til hjemme-NIV til hhv. den højeste og laveste årlige omkostning forbundet med udstyret, med udgangspunkt på de indkøbsaftaler, der er indgået med de danske regioner.

Følsomhedsanalyse 2: Tærskelværdi for omkostningsneutralitet

Anvendelsen af hjemme-NIV kan potentielt mindske forekomsten af akutte forværringer. Hvis dette er tilfældet, vil omkostningerne til disse være lavere ved anvendelse af hjemme-NIV relativt til standardbehandling. Derfor vil det blive undersøgt om og i så fald ved hvilken årlig omkostning, anvendelse af hjemme-NIV er omkostningsneutralt set i forhold til standardbehandling, dvs. hverken medfører en højere eller lavere omkostning, men (forventeligt) fortsat er mere effektiv.

Følsomhedsanalyse 3: Tidshorisont

I basecase analysen anvendes en livstidshorisont for de sundhedsøkonomiske analyser. Eftersom inventar og udstyr, herunder mindre medicinsk udstyr, såsom udstyr til hjemme-NIV, har en standardlevetid på tre til fem år [30], vurderer fagudvalget det relevant at undersøge omkostningseffektiviteten af hjemme-NIV relativt til standardbehandling ved en tidshorisont svarende til levetiden på apparaturet, der anvendes til hjemme-NIV. Analysen gennemføres derfor for en femårig tidshorisont, hvilket er lig tidshorisonten som anvendes i budgetkonsekvensanalysen.

Sekretariatet skal kun gennemføre ovenforstående følsomhedsanalyser, hvis der er evidens til at understøtte de primære antagelser, som følsomhedsanalyserne vedrører. Sekretariatet supplerer følsomhedsanalyserne med flere analyser, hvis det vurderes relevant i forbindelse med udarbejdelsen af de sundhedsøkonomiske analyser.

4.4.2 Undersøгeѕesspørgsmå 9 - Budgetmæssige konsekvenser

US9: Hvad er de forventede budgetmæssige konsekvenser af nationalt tilbud om hjemme-NIV til alle voksne patienter med KOL⁶?

Fagudvalget vurderer ikke, at det er relevant at udføre budgetkonsekvensanalysen opdelt i henhold til indikation for anvendelsen af hjemme-NIV. Fagudvalget mener, at der i praksis er tale om én samlet patientpopulation, men at indikationerne repræsenterer forskellige forhold, der kan være ansporende for at påbegynde anvendelsen af hjemme-NIV. Med udgangspunkt heri vurderer fagudvalget det dog relevant at udarbejde følsomhedsanalyser, der undersøger de budgetmæssige konsekvenser af forskelligt niveau af udbredelse af hjemme-NIV ved en potentiel positiv anbefaling heraf.

I de næste afsnit præsenteres de metodiske valg, som fagudvalget vurderer, bør anvendes i budgetkonsekvensanalysen, herunder angivelse af tidshorisont, perspektiv og beskrivelse af de sammenlignede scenarier. Til sidst præsenteres de følsomhedsanalyser, som fagudvalget umiddelbart vurderer er relevante.

4.4.2.1 Analysemetode og -perspektiv

Behandlingsrådets sekretariat udfører budgetkonsekvensanalysen som en kasseøkonomisk analyse med udgangspunkt i de regionale sundhedsbudgetter, som inkluderer udgifter på sygehuse, i almen praksis, speciallægepraksis, mv. Budgetkonsekvensen estimeres samlet for de fem danske regioner. Budgetkonsekvensanalysen vil bl.a. blive baseret på informationer, der måtte fremkomme i forbindelse med udarbejdelsen af den større analyse, såsom informationer vedr. organisatoriske implikationer.

I budgetkonsekvensanalysen skal to scenarier sammenlignes:

1. **Det nuværende scenarie.** I det nuværende scenarie foreligger der ikke nogen positiv eller negativ anbefaling af hjemme-NIV. Med udgangspunkt heri forventes hjemme-NIV at blive anvendt i den udstrækning, som observeres i dag, dog med inkorporering af den udvikling i udbredelse, som fagudvalget estimerer rimelig inden for budgetkonsekvensanalysens femårige tidshorisont, når der ikke foreligger en anbefaling.
2. **Det nye scenarie.** I det nye scenarie har Behandlingsrådet givet en positiv anbefaling af et nationalt tilbud om anvendelse af hjemme-NIV til alle patienter med KOL, som oplever indikationerne som beskrevet i Tabel 1. Fagudvalget estimerer, hvor stor en andel af patientpopulationen der forventeligt påbegynder anvendelse af hjemme-NIV på baggrund af de tre indikationer, samt den forventede udvikling i udbredelse ved en positiv anbefaling inden for budgetkonsekvensanalysens femårige tidshorisont.

De to scenarier konstrueres med udgangspunkt i fagudvalgets estimater for størrelsen på den relevante patientpopulation i relation til de angivne indikationer, forventet udbredelse med og uden en positiv anbefaling, data vedrørende nuværende udbredelse, mv.

De budgetmæssige konsekvenser af et nationalt tilbud om hjemme-NIV til alle voksne med KOL estimeres som differencen i størrelsen på den behandlede population mellem det nuværende og nye scenarie kombineret med bl.a. data på udgifter forbundet med NIV-udstyr, akutte forværringer som er så alvorlige at de kræver behandling fra sundhedspersonale, ressourcetræk i forbindelse med oplæring af patienter i anvendelsen af hjemme-NIV og løbende monitorering fra sundhedsfaglig side, for så vidt disse udgifter forekommer i regionalt regi.

⁶ Undersøгeѕesspørgsmålet vedrører udelukkende den patientpopulation, der er beskrevet i Tabel 1.

4.4.2.2 Følsomhedsanalyser

Fagudvalget vurderer, at der som minimum bør udføres følsomhedsanalyser med følgende ændringer:

Følsomhedsanalyse 1: Udgifter til NIV-udstyr

Prisen på udstyret til hjemme-NIV kan være betydende for konsekvenserne for de regionale budgetter, ligesom det er en parameter, der kan ændres betydeligt over tid bl.a. i forbindelse med udbud. Fagudvalget foreslår, at de budgetmæssige konsekvenser undersøges i forhold til de følgende scenarier:

- At udgifter til NIV-udstyr værdisættes i henhold den højeste årlige udgift forbundet med udstyret, med udgangspunkt på de indkøbsaftaler, der er indgået med de danske regioner
- At udgifter til NIV-udstyr værdisættes i henhold den lavest årlige udgift forbundet med udstyret, med udgangspunkt på de indkøbsaftaler, der er indgået med de danske regioner

Følsomhedsanalyse 2: Andel af patientpopulationen der påbegynder anvendelse af hjemme-NIV

Det er muligt, at udbredelsen af hjemme-NIV kommer til at foregå langsommere, end fagudvalget har estimeret for basecase budgetkonsekvensanalysen. Af denne grund vurderer fagudvalget det relevant at undersøge de budgetmæssige konsekvenser ved en langsommere udbredelse end antaget i basecase budgetkonsekvensanalysen.

Følsomhedsanalyse 3: Opstart af hjemme-NIV i ambulans regi eller under indlæggelse

Patienter kan introduceres til anvendelsen af hjemme-NIV i ambulans regi og under indlæggelse [6]. Det er sandsynligt at der er forskelle i udgifterne forbundet med de to opstartsmodaliteter [31]. Af denne grund vurderer fagudvalget det relevant at undersøge de budgetmæssige konsekvenser, hvis hjemme-NIV påbegyndes primært 1) i ambulans regi og 2) under indlæggelse.

Følsomhedsanalyse 4: Opstart af hjemme-NIV udelukkende på bestemte indikationer

I basecase budgetkonsekvensanalysen antages det for det nye scenarie, at patienterne kan påbegynde hjemme-NIV som følge af en af de tre indikationer angivet i Tabel 1. I denne følsomhedsanalyse undersøges de budgetmæssige konsekvenser, hvis hele den relevante patientpopulation påbegynder anvendelse af hjemme-NIV udelukkende som følge af:

1. Persisterende respirationsinsufficiens ($\text{paCO}_2 > 7\text{kPa}$) og mere end to uger siden sidste eksacerbation
2. ≥ 3 NIV-krævende akutte eksacerbationer de sidste 12 måneder
3. Manglende evne til aftrapning fra NIV efter akut eksacerbation

Dette ud fra den betragtning at disse indikationer reflekterer forskellige tidspunkter eller hændelser i den samlede patientpopulation med KOL.

5 Systematisk litteratursøgning

Som led i udarbejdelsen af den større analyse, foretager sekretariatet en systematisk litteratursøgning, der har til formål at identificere eksisterende litteratur inden for perspektiverne: Klinisk effekt og sikkerhed og Patientperspektivet. Jf. metodikken beskrevet under de øvrige perspektiver (se afsnit 4.2.4 og 4.4), gennemfører sekretariatet en fokuseret litteratursøgning efter publiceret videnskabelig litteratur, som ikke udfoldes nærmere her.

Praksis i Behandlingsrådet er, at sekretariatet foretager en systematisk litteratursøgning i tre trin efter behov. Første trin har til formål at identificere eksisterende *health technology assessments* (HTA-rapporter), som analysen helt eller delvist kan basere sig på. Såfremt sekretariatet ikke identificerer HTA-rapporter med tilsvarende specifikationer som for denne analyse, søger sekretariatet efter publicerede systematiske reviews og metaanalyser, efterfulgt af primære studier i en sekventiel proces.

Ved godkendelsen af nærværende design, har sekretariatet gennemført en systematisk litteratursøgning efter eksisterende HTA-rapporter. Dermed er arbejdet med identifikation af publiceret videnskabelig litteratur i proces og fortsætter i udarbejdelsen af den endelige analyserapport.

5.1 Trin 1: HTA-rapporter

Af første trin i den systematiske litteratursøgning fremkom 13 HTA-rapporter efter doublethåndtering. Søgesepecialisten i Behandlingsrådet har anvendt følgende søgeord i forskellige variationer: *non-invasive ventilation*, NIV, *non-invasive positive pressure ventilation* og NIPPV og på henholdsvis engelsk, norsk, svensk og dansk afhængig af database. Derudover er denne litteratursøgning afgrænset til evidens afrapporteret på sprogene: dansk, engelsk, norsk og svensk med udgivelse i tidsperioden: 2013-2023. Af Tabel 4 fremgår, hvilke databaser, der har været genstand for denne litteratursøgning, samt antal resultater og dato for gennemgangen.

Tabel 4 - Overblik over eksisterende HTA-rapporter. Af litteratursøgningen fremkom 13 HTA-rapporter, hvoraf 0 blev inkluderet i den større analyse.

Database	Hjemmeside	Resultat	Dato
INATHA – International HTA database	https://database.inahta.org/	3	13.03.2023
NICE – National Institute for Health and Care Excellence (UK)	Error! Hyperlink reference not valid.	4	13.03.2023
MSAC – Medical Services Advisory Committee	http://www.msac.gov.au/inter-net/msac/publishing.nsf/Content/application-page	0	13.03.2023
CATDH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	https://www.cadth.ca/	0	13.03.2023
EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment	https://www.eunetha.eu/	0	13.03.2023

AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality		1	13.03.2023
NIPT – Norwegian Institute of Public Health	https://www.fhi.no/en/qk/HTA/	0	13.03.2023
SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services	https://www.sbu.se/en/publications/ https://www.vgregion.se/halsa-och-varld/vardgivarwebben/utveckling--uppfoljning/htacentrum/	1	13.03.2023
MTV, NKR, kliniske retningslinjer, vejledninger, rapporter m.v. (DK)	https://bibliotek.dk/ , internet	4	13.03.2023
I alt		13	

Fagudvalget har vurderet, at analysen hverken helt eller delvist kan basere sig på de identificerede HTA-rapporter. Dette skyldes blandt andet variation i population (se Afsnit 3 for afgrænsning af analysen). Af denne grund er næste trin i søgestrategien at identificere og gennemgå systematiske reviews og metaanalyser, evt. efterfulgt af primær studier, hvis der ikke identificeres relevante systematiske reviews eller metaanalyser.

6 Evidensens kvalitet

Fagudvalget vurderer evidensens kvalitet indenfor de fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi med udgangspunkt i de værktøjer, der er angivet i Tabel 3 i Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser. Disse konkrete værktøjer anvendes for at have en standardiseret tilgang til vurderingen af evidensgrundlaget for alternativerne, herunder hjemme-NIV (intervention) og standard behandling (komparator). Fagudvalget supplerer evalueringen af evidensens kvalitet med en vurdering af, om evidensgrundlaget er tilstrækkeligt set i forhold til de konsekvenser, som anvendelse af alternativerne indebærer.

7 Fagudvalgets sammensætning

Sammensætning fagudvalget vedrørende non-invasiv ventilation i hjemmet til behandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom	
Formand	Indstillet af
Togny Wilcke Overlæge, Klinisk lektor, Region Hovedstaden	LVS
Medlemmer	Udpeget af
Annelise Gregersen Patientrepræsentant	Danske patienter
Pia Ravnsbæk Bjørge Sygeplejefaglig konsulent, Randers Kommune	KL
Jesper Carlsen Medicotekniker, Rigshospitalet Glostrup	Region Hovedstaden
Eline Kristine Gantzhorn Overlæge, Vejle medicinsk afdeling, Odense Universitetshospital	Region Syddanmark
Charlotte Dahl Rossau Overlæge, Aarhus Universitetshospital	Region Midtjylland
Barbara Brocki Fysioterapeut, Aalborg Universitetshospital	Region Nordjylland
Linda Jørgensen Oversygeplejerske, Nykøbing Falster Sygehus	Region Sjælland
Tine Peick Sonne Sygeplejerske, Herlev og Gentofte Hospital	Region Hovedstaden
Camilla Lauridsen Udbudsjurist, Strategisk indkøb	RFI
Jesper Lykkegaard Praktiserende læge og professor, Syddansk Universitet	LVS
Tre medarbejdere fra Behandlingsrådets sekretariat	Behandlingsrådet

8

Referencer

1. Præst Holm C, Gantzhorn EK, Weinreich UM, Sonne TP, Wilcke T. LT-NIV (Hjemme-NIV til KOL-patienter). 2020.
2. Løkke A, Titlestad I, Marså K, Nielsen LP, Kofod LM, Moberg M, et al. KOL - Vejledning. 2017.
3. Dretzke J, Wang J, Yao M, Guan N, Ling M, Zhang E, et al. Home Non-Invasive Ventilation in COPD: A Global Systematic Review. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. 2022;9(2):237–51.
4. Løkke A, Titlestad IL, Marså K, Nielsen, Lars Peter Kofod LM, Moberg M, Godtfredsen NS. KOL - Behandling [Internet]. *Dansk Lungemedicinsk Vejledning*. 2017 [citeret 2023 Mar 9]. Tilgængelig fra: <https://lungemedicin.dk/kol-behandling/>
5. Løkke A, Titlestad I, Marså K, Nielsen LP, Kofod LM, Moberg M, et al. KOL - Vejledning. 2017.
6. Præst Holm C, Gantzhorn EK, Weinreich UM, Sonne TP, Wilcke T. LT-NIV (Hjemme-NIV til KOL-patienter). 2020.
7. Connors AF, Dawson N V, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Oct;154(4):959–67.
8. Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;32(1):53–60.
9. Ståhl E, Lindberg A, Jansson SA, Rönmark E, Svensson K, Andersson F, et al. Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:1–8.
10. Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir Res*. 2017;18(1):1–11.
11. Miravittles M, Ferrer M, Zalacain R, Alvarez-Sala J, Masa F, Vereza H, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59(5):387–95.
12. Stage KB, Middelboe T, Stage TB, Sørensen CH. Depression in COPD--management and quality of life considerations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(3):315–20.
13. Hansen EF, Titlestad IL, Gundestrup S, Hedsund C, Holm, Claire Præst Wessels J. KOL - exacerbation og NIV [Internet]. 2020 [citeret 2023 Mar 10]. Tilgængelig fra: <https://lungemedicin.dk/kol-exacerbation-og-niv/>
14. Ravn HB, Larsen EP. Respiratorisk acidose [Internet]. [citeret 2022 Oct 14]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/akut-og-foerstedhjelp/tilstande-og-sygdomme/syrebasse-forstyrrelser/respiratorisk-acidose/>
15. Hedsund C, Ankjærgaard KL, Rasmussen DB, Schwaner SH, Andreassen HF, Hansen EF, et al. NIV for acute respiratory failure in COPD: high in-hospital mortality is determined by patient selection. *Eur Clin Respir J*. 2019;6(1).
16. Lange P, Kristensen JK, Pedersen BK, Jespersen NZ. KOL [Internet]. *Lægehåndbogen*. 2021 [citeret 2023 Mar 31]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/lunger/tilstande-og-sygdomme/obstruktive-lungesygdomme/kol/>
17. Hedsund C, Nilsson PM, Hoyer N, Rasmussen DB, Holm CP, Sonne TP, et al. pressure NIV for acute hypercapnic respiratory failure in COPD : improved survival in a retrospective cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(e001260):1–7.

18. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: A randomised crossover trial. *Thorax*. 2010;65(4):303–8.
19. Ram F, Lightowler J, Wedzicha J. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;(3).
20. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):698–705.
21. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Re-admission or Death After an Acute COPD Exacerbation. *JAMA*. 2017 Jun 6;317(21):2177.
22. Kort J, Bladder G, Duiverman M. The minimal clinically important difference of the Severe Respiratory Insufficiency questionnaire. In: *Noninvasive Ventilatory Support*. European Respiratory Society; 2018. p. PA2371.
23. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A Self-complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *American Review of Respiratory Disease*. 1992 Jun;145(6):1321–7.
24. Bae E, Choi SE, Lee H, Shin G, Kang D. Validity of EQ-5D utility index and minimal clinically important difference estimation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):1–10.
25. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom. Årsrapport for 2021, Dansk Register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom. 2021.
26. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925–31.
27. Janson C, Nwaru BI, Wiklund F, Telg G, Ekström M. Management and risk of mortality in patients hospitalised due to a first severe COPD exacerbation. *International Journal of COPD*. 2020;15:2673–82.
28. Drummond M, Schulpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
29. Briggs A, Schulpher MJ, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2006.
30. Økonomistyrelsen. Levetider [Internet]. 2021. Tilgængelig fra: <https://oes.dk/oekonomi/oeav/regnskabsregler/generelle-bogfoeringsbestemmelser/levetider/>
31. Duiverman ML, Vonk JM, Bladder G, Van Melle JP, Nieuwenhuis J, Hazenberg A, et al. Home initiation of chronic non-invasive ventilation in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2020;75(3):244–52.

9

Bilag

9.1 Analysespecifikation

Nedenstående analysespecifikation er det dokument, der blev fremlagt for og godkendt af Rådet den 1. februar 2023.

Analysespecifikation vedrørende anvendelse af non-invasiv ventilation i hjemmet til behandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom

Analysespecifikationen har til hensigt at afgrænse analysen vedrørende anvendelse af non-invasiv ventilation i hjemmet (hjemme-NIV). Fagudvalget præsenterer konteksten og specifikationerne for analysen. I denne forbindelse opstilles et analysespørgsmål med tilhørende PICOS, som er et redskab til at konkretisere, hvilken patientpopulation, intervention, komparator, effektmål og setting, der er genstand for analysen. I tillæg hertil præsenterer fagudvalget yderligere bemærkninger til de fire perspektiver (klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektivet, organisatoriske implikationer og sundhedsøkonomi), som, jf. Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser, kan indgå i analysen. Til sidst er relevant evidens vedrørende genstandsfeltet angivet. Analysespecifikationen bliver anvendt som afsæt for det videre arbejde med analysedesignet, hvor fagudvalget opstiller konkrete undersøgelsesspørgsmål inden for perspektiverne.

1. Kontekst for analysen

I klinisk praksis er der et skærpet fokus på behandlingsmulighederne til patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der samtidig har forhøjet CO₂-niveau (kaldet kronisk dagstidshyperkapni) [1]. Standard behandling for patienter med KOL er rygestop, lungerehabilitering og medicinsk behandling, afhængig af patientens behov [2]. Nogle videnskabelige studier indikerer, at anvendelsen af hjemme-NIV kan reducere antallet af eksacerbationer, øge tiden til næste indlæggelse og mindske dødeligheden til gavn for patienterne og sundhedsvæsnet som hele [3]. Ved behandling med hjemme-NIV gives patienter et større lufttryk under indånding og mindre tryk under udånding, hvilket aflaster musklerne, der bruges ved vejrtrækning. Derudover kan indstillingerne for lufttrykket ændres ved hjemme-NIV, når modstanden i luftvejene stiger ved en eksacerbation. I tillæg kan hjemme-NIV muligvis øge patienternes tryghedsfølelse, vågenhed i dagtid, kognitive muligheder og livskvalitet.

På nuværende tidspunkt er hjemme-NIV i forskellig grad udbredt i de danske regioner, hvilket forårsager ulige adgang til sundhedstilbud for patienter med KOL.

2. Specifikationer

Analysespørgsmål: Bør non-invasiv ventilation i hjemmet anvendes som behandling af voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom og en af følgende indikationer:

- **Persisterende respirationsinsufficiens ($\text{paCO}_2 > 7\text{kPa}$) og mere end to uger siden sidste eksacerbation**
- **≥ 3 NIV-krævende akutte eksacerbationer de sidste 12 måneder**
- **Patienter som ikke kan aftrappes fra NIV efter akut eksacerbation**

PICOS	Uddybning
Population	<p>Voksne patienter (≥ 18 år) med kronisk obstruktiv lungesygdom og en af følgende indikationer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persisterende respirationsinsufficiens ($\text{paCO}_2 > 7\text{kPa}$) og mere end to uger siden sidste eksacerbation • ≥ 3 NIV-krævende akutte eksacerbationer de sidste 12 måneder • Patienter som ikke kan aftrappes fra NIV efter akut eksacerbation <p>Fagudvalget bemærker, at et kriterie for henvisning til behandlingstilbuddet er, at patienten ønsker og forstår behandlingen og selv er i stand til at tage NIV-masken af ved behov.</p>
Intervention	<p>Non-invasiv ventilation (NIV) i patientens eget hjem som supplement til standardbehandling.</p> <p>Udstyret der inkluderes i analysen til hjemme-NIV, skal opfylde følgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tryk skal være titrerbar op til 30 cm H₂O • Bilevel tryk; to niveauer af tryk, der presses ind i luftvejene afhængigt af, om patienten ånder ind eller ud. • Backup frekvens; en frekvens der sætter ind, hvis patientens egen frekvens kommer under den indstillede værdi. <p>De forskellige produkter, der anvendes til hjemme-NIV, behandles i analysen som en produktkategori, da fagudvalget vurderer, at effekten af de forskellige produkter er sammenlignelige på de 'Kliniske effektmål'.</p>
Komparator	Standardbehandling (f.eks. i henhold til GOLD-guidelines)
Kliniske effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • Helbredsrelateret livskvalitet • Overlevelse • Akutte forværringer/eksacerbationer • Indlæggelser • Bivirkninger
Setting	Patientens eget hjem. Behandlingsansvaret for opstarten af hjemme-NIV, samt løbende titrering og justering varetages af sygehuset. Patienten, pårørende eller plejepersonale uden for sygehus skal være ansvarlig for anvendelse af hjemme-NIV (hygiejne mv.).

Yderligere overvejelser

Hjemme-NIV kan opleves som meget indgribende i patientens hverdag og liv; det er muligt, at teknologien kan bibringe en forbedring, men det er også muligt, at patienten vil opleve det som en stærk tilstedeværelse af teknologi. Dertil bliver patienten en aktiv aktør i egen behandling og i håndtering af teknologien. Da hjemme-NIV således stiller krav til patienten og vedkommendes omgangskreds, vurderer fagudvalget det væsentligt at belyse patientoplevelser, behov og præferencer samt tilfredsheden med behandlingen. Hvis der ikke foreligger litteratur, der belyser disse emner, kan det blive relevant at foretage primær dataindsamling.

Implementering af hjemme-NIV medfører en flytning af behandlingen fra sygehusregi og ud i eget hjem. Af denne grund kan det være relevant at klarlægge, hvem der har ansvaret herfor, og hvordan det varetages i praksis. Det er centralt at få klarlagt, hvordan anvendelse af hjemme-NIV påvirker ressourcetrækket på forskellige personalegrupper og økonomiske ressourcer afsat til teknologien relativt til, hvis hjemme-NIV ikke tilbydes som standard praksis. Hvis der ikke foreligger litteratur herom, vurderer fagudvalget, at det kan blive relevant at foretage primær dataindsamling.

Nogle sundhedsøkonomiske analyser indikerer, at anvendelsen af hjemme-NIV er mere effektiv end standardbehandling (i relation til effektmålet 'kvalitetsjusterede leveår'), men også mere omkostnings-tung [4,5]. Andre studier indikerer dog også, at anvendelse af hjemme-NIV kan være omkostningsbe-sparende [6,7]. De sundhedsøkonomiske og budgetmæssige konsekvenser af anvendelse af hjemme-NIV iht. den PICOS, er der opstillet for denne større analyse, og i en dansk kontekst er uafklarede.

Ovenstående emner er indledende, men ikke udtømmende overvejelser, som potentielt kan være rele-vante at belyse i forbindelse med hhv. patientperspektivet og de organisatoriske implikationer forbundet med at anvende hjemme-NIV. Fagudvalget vurderer, at genstandsfeltet for analysen medfører, at det vil være relevant at belyse alle fire perspektiver (klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektivet, orga-nisatoriske implikationer og sundhedsøkonomi), som, jf. Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser, kan indgå i analysen.

3. Relevant evidens

I nationalt regi har Dansk Selskab for Lungemedicin udarbejdet en retningslinje vedrørende anvendel-sen af hjemme-NIV til patienter med KOL (refereret til som LT-NIV) [1].

4. Referencer

1. C. Præst Holm, E.K. Gantzhorn, U.M. Weinreich, T.P. Sonne, T. Wilcke, LT-NIV (Hjemme-NIV til KOL-patienter), 2020. <https://lungemedicin.dk/kol-lt-niv-hjemme-niv/>.
2. A. Løkke, I. Titlestad, K. Marså, L.P. Nielsen, L.M. Kofod, M. Moberg, N.S. Godtfredsen, Dansk Lungemedicinsk Selskab, KOL - Vejledning, 2017. <https://lungemedicin.dk/kol-vejledning/>.
3. J. Dretzke, J. Wang, M. Yao, N. Guan, M. Ling, E. Zhang, D. Mukherjee, J. Hall, ... A.M. Turner, Home Non-Invasive Ventilation in COPD: A Global Systematic Review, *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 9 (2022) 237–251. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2021.0242><https://doi.org/10.15326/jcopdf.2021.0242>.
4. J. Dretzke, D. Blissett, C. Dave, R. Mukherjee, M. Price, S. Bayliss, X. Wu, R. Jordan, ... D. Moore, The cost-effectiveness of domiciliary non-invasive ventilation in patients with end-stage chronic ob-structive pulmonary disease: A systematic review and economic evaluation, *Health Technol. As-sess. (Rockv)*. 19 (2015) 1–246. <https://doi.org/10.3310/hta19810>.
5. J. Hall, A.M. Turner, J. Dretzke, D. Moore, S. Jowett, Cost-effectiveness of domiciliary non-invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*. 77 (2022) 976–986. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217463>.
6. E. Beres, K. Babes, Z.-L. Beres, L.G. Daina, C.M. Daina, C. Cheregi, L. Ciumarnean, G. Doragu, Cost-effectiveness of home non-invasive ventilation in COPD group GOLD D patients, *Balneo PRM Res. J.* (2021) 327–332. <https://doi.org/10.12680/balneo.2021.459><https://doi.org/10.12680/bal-neo.2021.459>.
7. J.M. Tuggey, P.K. Plant, M.W. Elliott, Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic ex-acerbations of COPD: An economic analysis, *Thorax*. 58 (2003) 867–871. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.10.867>.

© Behandlingsrådet, 2023.

Udgivelsen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

www.behandlingsraadet.dk

Niels Jernes Vej 6a, 9220 Aalborg Ø

Versionsnummer: 1.0

Sprog: Dansk

Udgivet af Behandlingsrådet, d. 11. 05. 2023



Analysedesign vedrørende
**Guidet, internetbaseret kognitiv
adfærdsterapi til behandling af
voksne med let eller moderat de-
pression**

Om analysedesignet

Danske Regioners bestyrelse besluttede d. 29.09 2022, at Behandlingsrådet i 2023 skal gennemføre en større analyse vedrørende internetbaseret, kognitiv adfærdsterapi (iKAT). Analysen er udvalgt med udgangspunkt i et analysetema indstillet af Region Syddanmark den 27.04 2022 på vegne af alle regionerne.

Med udgangspunkt i analysetemaet, har Behandlingsrådets medlemmer nedsat et fagudvalg (se afsnit 34), som har udarbejdet en analysespecifikation med bistand fra sekretariatet; en afgrænsning af den større analyse ved brug af PICOS, som er forankret i et overordnet analysespørgsmål. Denne analysespecifikation godkendte Rådet den 1. februar 2023, hvorefter arbejdsgruppen har udarbejdet nærværende analysedesign; en udspecificering af, hvordan analysespørgsmålet ønskes belyst indenfor fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektivet, organisatoriske implikationer og sundhedsøkonomi. Dette analysedesign godkendte Rådet den 11. maj 2023, hvorfor det nu er offentliggjort til kvalificering på Behandlingsrådets hjemmeside og interesserede parter kan gøre opmærksomme på produkter, der ligger indenfor analyserammen og fremsende studier til at underbygge evidensen. Til sammen vil disse dokumenter danne rammen for det efterfølgende arbejde med analyserapporten, som er slutproduktet.

Alle dokumenter er udarbejdet med udgangspunkt i Behandlingsrådets proceshåndbog og metodevejledning for større analyser samt tekniske bilag. Kommissoriet for fagudvalget er, ligesom de øvrige dokumenter, tilgængelige på Behandlingsrådets hjemmeside.

Oplysninger om dokumentet		
Godkendt af Rådet:	DD.MM.ÅÅÅÅ	
Dokumentnummer:	Versionsnummer fra ESDH	
Versionsnummer:	Udgivelsesversionering; "1.0", "1,1" ...	
Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.1		Teksteksempel: Præcisering af populationsbeskrivelsen i afsnit 6.1., så det fremgår tydeligt at der er tale om alle patienter der får udført anastomose uanset underlæggende tilstand.

INDHOLD

1 Begreber og forkortelser	1
2 Baggrund.....	2
2.1 Depression.....	2
3.1 Behandling.....	2
2.1.1 Kliniske samtaler med praktiserende læge	3
2.1.2 Psykoterapi.....	3
2.1.3 Farmakologisk behandling af depression.....	3
2.2 Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi.....	4
3 Afgrænsning af analysen.....	5
3.1 Specifikationer for intervention, komparator og effektmål	5
4 Klinisk effekt og sikkerhed	7
4.1 Undersøgelsesspørgsmål 1.....	7
4.2 Gennemgang af effekt- og sikkerhedsmål.....	7
4.2.1 Remissionsrate (Kritisk)	7
4.2.2 Behandlingseffekt målt ved depressionsskala (Kritisk).....	8
4.2.3 Helbredsrelateret livskvalitet (Kritisk)	8
4.2.4 Funktionsniveau (Kritisk)	8
4.2.5 Selvmordsadfærd (Kritisk).....	8
4.2.6 Frafald (Vigtig).....	9
5 Patientperspektivet	10
5.1 Undersøgelsesspørgsmål 2 - Centrale barrierer	10
5.2 Undersøgelsesspørgsmål 3 - Gennemførelse af behandlingsforløbet.....	10
5.3 Undersøgelsesspørgsmål 4 – En digital behandling	11
6 Organisatoriske implikationer.....	12
6.1 Undersøgelsesspørgsmål 5:.....	12
6.2 Undersøgelsesspørgsmål 6:.....	12
6.3 Undersøgelsesspørgsmål 7:.....	13
7 Sundhedsøkonomi	14
7.1 Undersøgelsesspørgsmål 8 – Sundhedsøkonomisk analyse	15
7.1.1 Patientpopulationen.....	15
7.1.2 Effektmål.....	15
7.1.3 Tidshorisont og analysemetode	16
7.2 Undersøgelsesspørgsmål 9 –.....	16
Budgetkonsekvensanalyse.....	16
7.2.1 Analysemetode og -perspektiv	16
7.2.2 Følsomhedsanalyser	17
8 Referenceliste	18
9 Systematisk litteratursøgning	20
Søgning efter eksisterende HTA-rapporter	20
Søgning efter systematiske oversigtsartikler og metaanalyser	21
Søgeresultater	21
Evidensens kvalitet	22

10 Øvrige overvejelser	23
11 Fagudvalgets sammensætning.....	24
12 Bilag	25
12.1 Analysespecifikation	25
12.2 Den større analyses bestanddele.....	26
12.3 Søgestrategi	26
12.4 Søgeresultater	37

1 Begreber og forkortelser

BDI	Beck Depression Score
BIA	Budgetkonsekvensanalyse
CBT	Cognitive Behavioral Therapy (Kognitiv adfærdsterapi)
CEA	Omkostningseffektivitetsanalyse
CES-D	The Center for Epidemiological Studies-Depression (Depressionsskala)
CGI-I	Clinical Global Impression – improvement scale
CUA	Øst - <i>utility</i> analyse
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
DSAM	Dansk Selskab for Almen Medicin
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensions-5 Levels spørgeskema
GAPD	Global Assessment of Psychosocial Disability
GAF	Global Assessment of Functioning Scale
GRADE	System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)
Guidet iKAT	Guidet internetbaseret kognitiv adfærdsterapi
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale (Depressionsskala)
iKAT	Internet based Cognitive Behavioral Therapy (Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi)
IDS/QIDS	Inventory of Depressive Symptomatology (Depressionsskala)
KAT	Kognitiv adfærdsterapi
MADRS	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (Depressionsskala)
MDI	Major Depression Inventory
MKRF	Mindste Kliniske Relevante Forskel
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9 (Depressionsskala)
PICOS	Population, intervention, komparator(er), effektmål og setting (<i>P</i> opulation, <i>I</i> ntervention, <i>C</i> omparator, <i>O</i> utcome, <i>S</i> etting)
QALY	Quality-Adjusted Life Years (kvalitetsjusteret leveår)
SF12/SF36	Short form 12 og 36
TASR	The Tool for Assessment of Suicide Risk
ZUNG	Zung-Selfrating Depression Scale

2 Baggrund

I baggrundens afsnittet præsenterer fagudvalget asynkront guidet internetbaseret kognitiv adfærdsterapi (forkortes i denne analyse guidet iKAT) som behandling af voksne med let eller moderat depression.

2.1 Depression

Depression er en psykisk sygdom. Den viser sig ved, vedvarende nedtrykhed, nedsat lyst og interesse, nedsat energi samt øget træthed [1]. Depression er en af de mest almindelige psykiske sygdomme i Danmark og i verden og udgør en stor byrde for både patienten, de pårørende og samfundet [2]. Tal fra 2017-2018 viser, at der i Danmark var 587.930 personer, som led af depression i perioden, hvilket svarer til 10% af befolkningen [3]. I samme periode blev der årligt diagnosticeret 23.197 nye sygdomstilfælde [3]. Incidensraten af depression er øget de sidste årtier - især de lettere og moderate depressioner, og det forventes at den vil stige yderligere i de kommende år [3]. Depression debuterer ofte i 20-30-årsalderen, men kan opstå hele livet. Det estimeres, at 15-25% af alle kvinder og 7-12% af alle mænd får en depression i løbet af livet [4]. Depression kan forekomme som en enkelt sygdomsperiode, som tilbagevendende sygdomsepisoder eller som en kronisk tilstand [3].

En depression gradueres som let, moderat eller svær afhængigt af sværhedsgraden af de depressive symptomer. Kernesymptomerne på depression er 1) nedtrykhed, 2) nedsat lyst eller interesse og 3) nedsat energi eller øget tendens til træthed. Ledsagesymptomer er; 1) nedsat selvtillid eller selvfølelse, 2) selvbefridelser eller skyldfølelse, 3) tanker om død eller selvmord, 4) besvær med at tænke eller koncentrere sig, 5) indre uro eller rastløshed eller hæmning, 6) søvnforstyrrelser og 7) ændring i appetit eller vægt. Ved let depression skal to kernesymptomer og mindst to ledsagesymptomer være til stede. Ved moderat depression skal to kernesymptomer og mindst fire ledsagesymptomer være til stede og ved svær depression skal alle tre kernesymptomer og mindst seks ledsagesymptomer være til stede [4]. Der eksisterer adskillige validerede spørgeskemaer og kliniker instrumenter, der kan anvendes til at kvantificere sværhedsgraden af en depression, såsom *Major Depression Inventory* (MDI) Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), Beck Depression Score (BDI) og Hamilton Depression Scale (HAM-D). Disse instrumenter anvendes ikke i Danmark til at stille diagnoser, men kan anvendes til at følge udviklingen af en patients sygdomsforløb og bruges hyppigt inden for forskning.

3.1 Behandling

Det primære formål med behandling af depression er at reducere eller helbrede (remission) depressionen, således at patienten kommer tilbage til sit oprindelige psykologiske og sociale funktionsniveau. Ifølge Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) bør alle voksne med depression modtage en eller anden form for samtaleterapi [5].

Som udgangspunkt behandles let til moderat depression i Danmark med psykoterapi, og moderat depression med psykoterapi og/eller medicin og svær depression med medicin og/eller andre specialist styrede behandlinger [6].

2.1.1 Kliniske samtaler med praktiserende læge

I praksis er det dog ikke alle med let depression, der modtager psykoterapi, da behandlingsvejledningen for behandling af depression i almen praksis anbefaler støttende samtaler eller *"Watchful monitoring"* (også kaldet *"Watchful waiting"*) ved nydiagnosticeret let depression. Watchful monitoring indebærer, at lægen planlægger regelmæssige konsultationer med personen med depression for at overvåge symptomerne og sygdomsprogressionen uden at øjeblikkeligt intervenere med behandling. Der kan til disse konsultationer også gives støtte og vejledning i selvplejestrategier, såsom motion, søvn og stressreduktionsteknikker for at hjælpe personen med at håndtere deres symptomer [7]. I tilfælde af at depressionen ikke forbedres eller endda forværres vil der anbefales en mere aktiv behandlingsindsats såsom psykoterapi (American psychiatric association).

2.1.2 Psykoterapi

Psykoterapi foretages enten i almen praksis, hos praktiserende psykiater eller den regionale psykiatris standard behandlingsskaber for depression eller efter henvisning til autoriseret privatpraktiserende psykolog efter tilskudsordningen for psykologbehandling i praksissektoren (psykologordningen). I nogle tilfælde er det nødvendigt at henvise til eller konferere med psykiatrisk speciallægepraksis eller i tilfælde af selvmordstanker eller svær forpintethed at henvise til akut indlæggelse på psykiatrisk afdeling. Behandlingen ved de privat praktiserende psykologer består typisk af individuelle terapiforløb, som i nogle tilfælde bliver kombineret med medicinsk behandling, der varetages af den alment praktiserende læge [5].

Behandlingsvejledningerne for depression beskriver, at psykologiske interventioner er en effektiv strategi til behandling af lette til moderate depressive episoder [8]. Blandt disse interventioner er KAT en velunderstøttet evidensbaseret behandlingsform [9]. Kognitiv adfærdsterapi til personer med let til moderat depression består typisk af tre moduler opdelt på mellem 8 til 16 sessioner på mellem 45-60 minutter [9,10]. Det første modul, adfærdsaktivering, består af at øge en persons aktivitetsniveau og gradvist udfordre undgåelsesadfærd ved at øge engagementet i meningsfulde aktiviteter. Det andet modul, kognitiv omstrukturering, består af at identificere og udfordre negative, destruktive eller irrationelle tanker og erstatte dem med realistiske tankegangsmønstre. Det tredje modul, tilbagefaldsforebyggelse, består af at træne en persons evne til at håndtere vanskelige følelser og problemer på en mere konstruktiv måde [9,10]. Samarbejdet mellem patienten og terapeuten, den terapeutiske alliance, involverer en følelsesmæssig forbindelse mellem terapeut og klient, der betegnes som en central faktor i opnåelse af behandlingsmålene. Terapeuten skaber et trygt og understøttende miljø, hvor patienten kan føle sig i stand til at åbne op og dele deres oplevelser og bekymringer [11].

2.1.3 Farmakologisk behandling af depression

Medicin mod depression bliver især brugt til at behandle moderate eller svære depressioner, men anvendes også sommetider ved tilbagevendende lette depressioner og såfremt der er patientpræferencer herfor. Der eksisterer flere typer af antidepressiv medicin, men for de fleste vil selektive serotonin reuptake hæmmere (SSRI) anvendes som førstevalg [12]. Personen med depression vil typisk opleve virkningen af medicinen inden for en til fire uger, men det anbefales at man fortsætter med at tage medicinen i 6 til 12 måneder, og først derefter vil lægen gradvis reducere dosis, såfremt det ikke medfører tilbagefald. Farmakologisk behandling kombineres ofte med psykoterapi, hvilket forbedrer virkningen [13]. Sideløbende farmakologisk behandling er ikke et eksklusionskriterie i indeværende analyse, men betragtes i stedet som add-on til psykoterapi og vil derfor ikke analyseres som enkeltstående komparator.

2.2 Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi

I et økonomisk trængt sundhedsvæsen med mangel på læger i yderområder af Danmark og et sundhedsvæsen, hvor praktiserende psykologer har vanskeligt ved at efterkomme behandlingsbehovet for personer med depression, er det hensigtsmæssigt at afsøge og afprøve andre former for behandlingstilbud end de nuværende [14]. Internetbaseret psykiatrisk behandling af depressive har været anvendt i mere end 20 år i udlandet; herunder Sverige¹, England² og Australien³ og har været afprøvet i Danmark siden 2013⁴. Internetbaseret KAT er manualiseret online forløb eller apps, der baseres på viden og øvelser fra den kognitive adfærdsterapi. Modsat den konventionelle samtalerapi leveres terapien primært via videoer, tekst og illustrationer i et online set-up på modtagerens egen pc, tablet eller telefon. Fagudvalget vurderer, at det er nødvendigt, at patienten skal have adgang til at kontakte en terapeut under behandlingsforløbet, og at der minimum foretages én konsultation med terapeuten over telefon eller ved videokonsultation, for at terapien kan karakteriseres som guidet iKAT. Der er fordele ved internetbehandling i forhold til traditionel psykologbehandling. Behandlere bruger mindre tid pr. patient, hvilket betyder reduceret ressourceforbrug, og desuden har borgerens bopæl ikke indflydelse på muligheden for behandling [15]. Internetbaseret KAT kan være enten ikke-guidet, eller guidet af en behandler. I det guidede format vil en behandler typisk vejlede og støtte patienten asynkront via programmet eller via videokonsultationer med udgangspunkt i de opgaver patienten tidligere har udført. Fagudvalget vurderer, at der foreligger mere litteratur på guidet iKAT sammenholdt med ikke-guidet terapi, hvorfor der i indeværende analyse vil være fokus på guidet iKAT [14,16].

På nuværende tidspunkt har fagudvalget kendskab til ét fællesregionalt onlineprogram til målgruppen. *Internetpsykiatrien* tilbyder guidet iKAT til voksne med let til moderat depression. *Internet psykiatrien* blev i 2013 etableret som demonstrationsprojekt i Region Syddanmark på vegne af alle regionerne i regi af National Handlingsplan for Udbredelse af Telemedicin (2012-2015) og sat i drift i 2015. *Internetpsykiatrien* har siden 2018 været et fast tilbud for borgere over 18 år i hele landet. *Internetpsykiatrien* bemannes af psykologer og drives af Psykiatrien i Region Syddanmark som en del af Center for Digital Psykiatri. Siden 2018 har et stigende antal borgere anvendt tilbuddet, og i 2022 ramte tilbuddet deres loft på 2000 borgere årligt.

Fagudvalget forventer, at særligt personer med lette til moderate depressioner vil kunne tænkes at få gavn af behandling med internetbaserede forløb, da svær depression kræver mere kompleks og intens behandling [5]. Derudover søger mange med let til moderat depression ikke konventionel behandling i hospitalsvæsenet eller primærsektoren, hvilket har store konsekvenser for den enkelte borger [2]. Fagudvalget vurderer, at internetbaserede behandlingstilbud netop vil appellere til dem, der ikke søger konventionel behandling, ved at tilbyde lettere tilgængelighed, hvorfor indeværende analyse udelukkende fokuserer på voksne med mild eller moderat depression.

¹ <https://www.internetpsykiatri.se/>

² <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/talking-therapies-and-counselling/self-help-therapies/>

³ <https://www.emhprac.org.au/https://www.emhprac.org.au/>

⁴ <https://internetpsykiatrien.dk/>

3 Afgrænsning af analysen

Fagudvalget tager udgangspunkt i følgende analysepunkter for at afgrænse analysen af brugen af internetbaseret terapi med vejledning til behandling af personer med let eller moderat depression. Understående analysespørgsmål besvarer fagudvalget i henhold til Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser. Analysen dækker fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektiv, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi. Besvarelsen vil indeholde nuancer såsom forudsætninger, begrænsninger og opmærksomhedspunkter ved brugen af guidet iKAT med vejledning til behandling af personer med let eller moderat depression

Analysespørgsmål: Bør guidet iKAT anvendes som behandling af voksne med let eller moderat depression?

3.1 Specifikationer for intervention, komparator og effektmål

Rammedesignet for analysen understøttes jævnfør analysedesignet af en PICO, opstillet i Tabel 1. PICO er et akronym for population, intervention, comparator og outcome anskuet ud fra den ramme analysespørgsmålet opstiller. Baseret på denne ramme vil fagudvalget foretage en sammenligning af guidet iKAT med andre behandlingsmetoder, herunder kognitiv adfærdsterapi, kliniske samtaler med egen læge og venteliste. Analysen vil fokusere på de effektmål, som fagudvalget har vurderet til at have størst betydning for patientgruppen, og disse er opsummeret i Tabel 1. For hver af de udvalgte effektmål har fagudvalget fastlagt en mindste kliniske relevante forskel (MKRF), som er afgørende for at vurdere, om guidet iKAT bør anbefales som behandling af let eller moderat depression.

Tabel 1: PICOS-specifikation til analysespørgsmålet. MKRF: Mindste kliniske relevante forskel mellem intervention og comparator

PICOS		Uddybning
Population	Voksne (≥ 18 år) med symptomer på let eller moderat depression. Eksklusionskriterier: OCD, PTSD, psykoselidelser, somatoforme lidelser, autismspektrum lidelser, demens, alvorlige fysiske lidelser, IQ <70, personlighedsforstyrrelser, akut øget selvmordsrisiko, misbrug, spiseforstyrrelser.	
Interventioner	Internetbaseret behandlingsprogram bestående af terapeutassisteret kognitiv adfærdsterapi, hvor programmet understøttes asynkront af terapeut via telefon, video, sms-beskeder eller e-mails. Internetbaseret behandling skal stå som den eneste terapeutiske behandling.	
Komparator	Treatment as usual: <ul style="list-style-type: none"> • Kognitiv adfærdsterapi ved uddannet terapeut • Kliniske samtaler med egen læge 	
Effektmål (vigtighed)	Måleenhed	MKRF
Remissionsrate - Klinisk bedømt eller scoringsbedømt (Kritisk)	Andel, der opnår remission på valideret depressionsskala.	10%-point opgjort ved endt behandling
Behandlingseffekt målt ved depressionsskala (Kritisk)	Gennemsnitlig ændring fra baseline på point-score i MADRS. Andre validerede depressionsskala omregnes til point-score på MADRS ved hjælp af standard mean difference (SMD).	3 point opgjort ved endt behandling
Helbredsrelateret livskvalitet (Kritisk)	EQ-5D. SF-36 og SF-12 mappes til SF-6D	0.028 (0.017–0.033) opgjort ved endt behandling
Funktionsniveau - Scoringsbedømt (Kritisk)	SF-36. Andre validerede funktionsniveauskalaer vil omregnes til en effekt på SF-36 ved at omregne til SMD	5 point på subskalaen for funktionssevne på SF-36 opgjort ved endt behandling
Selvmoedsadfærd (Kritisk)	Subskalaerne fra BDI, og HDRS	-
Frafald (Vigtig)	Drop-out ratio %	20% (sammenholdes kun med konventionel KAT) opgjort ved endt behandling.
Setting	Internetbaseret via computer, tablet eller smartphone, understøttet af terapeut (guidet)	

4 Klinisk effekt og sikkerhed

Af Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser, skal fagudvalget undersøge den kliniske effekt og sikkerhed af guidet iKAT, set i forhold til standardbehandling. Med klinisk effekt forstår fagudvalget, hvor virkningsfuld brugen af guidet iKAT er til at behandle depressionen, forbedre den helbredsrelaterede livskvalitet og funktionsniveauet. Da guidet iKAT ikke er en fysiologisk intervention vil sikkerhedsaspektet af indværende perspektiv primært fokuseres på, hvorvidt interventionen kan medføre forværring af tilstanden via bivirkninger samt om der ses akutte ændringer i selvmordsadfærd.

Indenfor perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed har fagudvalget opstillet ét undersøgelsesspørgsmål, som fremgår herunder.

4.1 Undersøgelsesspørgsmål 1

Er der forskelle i de kliniske effekt- og sikkerhedsmål mellem guidet iKAT og standardbehandling?

Undersøgelsesspørgsmålet besvares med udgangspunkt i den eksisterende videnskabelige litteratur. Fagudvalget ønsker at afdække perspektivet med randomiserede kontrollerede forsøg eller systematiske oversigtsartikler heraf. Hvis dette ikke er muligt eller evidensgrundlaget er begrænset, vil fagudvalget supplere datagrundlaget med observationelle studier, såfremt disse er af tilstrækkelig kvalitet. Analysemetoden afhænger af datagrundlaget og tager udgangspunkt i metodikken beskrevet i Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser.

4.2 Gennemgang af effekt- og sikkerhedsmål

I gennemgangen af effekt- og sikkerhedsmålene, som fremgår af PICOS-specifikationen, udfolder fagudvalget vigtigheden, måleenheden og fastsættelsen af MKRF. Fagudvalget har valgt effektmålene ud fra, hvad der er af primær betydning for patientgruppen i valget mellem guidet iKAT og standardbehandling. Der er en patientrepræsentant i fagudvalget, som har taget del i prioriteringen af effekt- og sikkerhedsmålene, hvilket er med til at understøtte relevansen heraf.

4.2.1 Remissionsrate (Kritisk)

Remissionsrate karakteriseres her som den procentmæssige andel af personer, der opnår samme psykologiske og sociale funktionsniveau som de oplevede før begyndelsen af depressionen. Hvorvidt remission er opnået, kan vurderes af en behandler eller ved hjælp af en valideret rating skale/spørgeskema. Eksempelvis, er remission på Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) defineret som en pointscore på ≤ 7 . På Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) er remission defineret som en pointscore på ≤ 12 [17] og på PHQ-9 en score på ≤ 4 . Fagudvalget vurderer at MKRF er 10%-point og effektmålet bør opgøres efter endt behandling.

4.2.2 Behandlingseffekt målt ved depressionsskala (Kritisk)

Der eksisterer adskillige validerede depressionsskalaer, der har henblik at kvantificere graden af depressionssymptomer. De syv hyppigst anvendte skalaer er HDRS, Beck's Depression Inventory (BDI), MADRS, Inventory of Depressive Symptomatology (IDS/QIDS), Zung-Selfrating Depression Scale (Zung), The Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D), og Patient Health Questionnaire (PHQ-9) [18]. I indeværende analyse vil resultaterne fra de validerede depressionsskalaer omregnes til *standardised mean difference* (SMD), der anvendes til at beregne effektstørrelsen (Hedges' g) af en ændring (Cochrane kilde). For at understøtte fortolkningsmuligheden vil effektstørrelsen af de respektive depressionsskalaer omregnes til en point-score på MADRS, så effektmålet tilsvare Medicinrådets analyse af farmakologisk behandling af depression [19]. Fagudvalget vurderer at MKRF er 3 point på MADRS og effektmålet bør opgøres efter endt behandling.

4.2.3 Helbredsrelateret livskvalitet (Kritisk)

Jævnfør Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser bør helbredsrelateret livskvalitet indgå og være et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at helbredsrelateret livskvalitet bør indgå og måles med det generiske EuroQol-5Dimensions-5Levels spørgeskema (EQ-5D-5L). Fagudvalget vurderer at spørgeskemaet Short Form 36 (SF-36) og Short Form 12 (SF-12) begge også anvendes hyppigt i litteraturen, og vil derfor inkluderes og mappes til SF-6D. Der er identificeret en MKRF i litteraturen på 0,03 ændring i indeksscore [20]. Fagudvalget vurderer, at denne skal udgøre MKRF, og foretrækker effektmålet opgjort efter længst mulig opfølgningstid.

4.2.4 Funktionsniveau (Kritisk)

Fagudvalget vurderer, at det er essentielt at belyse, hvordan det psykosociale funktionsniveau påvirkes af interventionen i forhold til komparatorerne. Der eksisterer flere validerede skalaer, der kan anvendes til kvantificere det psykosociale funktionsniveau. Herunder *Global Assessment of Psychosocial Disability* (GAPD), der er en helhedsvurdering af den psykosociale funktionsevne, nærmere uddybet som psykologisk, social og beskæftigelsesmæssig funktion. GAPD scores fra 0-8, hvor 0 er optimal funktion på alle områder, og 8 repræsenterer en tilstand, hvor patienten ikke kan varetage selv de mest basale funktioner i forhold til alderen [21]. Ligeledes anvendes skalaen *Global Assessment of Functioning Scale* (GAF), der er regelmæssigt brugt i det danske sundhedsvæsen. GAF er en enkel og hurtig metode til at angive en persons psykosociale funktionsniveau. Det er en kontinuerlig skala, som går fra 1 til 100, hvor 1 er laveste og 100 højeste værdi [22]. Derudover anvendes en subskala SF-36 også til at kvantificere funktionsevne. For at sammenholde skalaerne vil resultaterne heraf omregnes til SMD, og derefter opgøres i point-score i SF-36. Fagudvalget vurderer, at MKRF er 5-point i SF-36 subskalaen for funktionsevne.

4.2.5 Selvmordsadfærd (Kritisk)

Selvmoordsadfærd er svært at definere. Sundhed.dk beskriver selvmordsforsøg som "Er en handling uden dødelig udgang, hvor en person med vilje indtager en overdosis medicin eller lignende, eller udviser anden ikke vanemæssig adfærd som vil være skadeforvoldende, hvis andre ikke griber ind, og hvor hensigten har været at fremme vedkommendes ønskede forandringer via handlingens forventede fysiske konsekvenser". Ligeledes kan grænsen mellem selvmordsforsøg og selvskade være særdeles utydelig. Selvmordsadfærd vil opgøres ved hjælp af subskalaerne fra BDI, og HDRS [23]. Fagudvalget

vurderer, at en hvilken som helst ændring i dette effektmål er klinisk relevant, grundet effektmålets alvor for patienten.

4.2.6 Frafald (Vigtig)

Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt at opgøre frafaldsraten ved guidet iKAT i forhold til frafaldsraten komparatorerne, da dette kan have betydelig indflydelse på udbyttet heraf. Frafald opgøres som den procentuelle andel af personer, der afbryder behandlingen præmaturlt (drop-out ratio) eller gennemfører med sporadisk fremmøde, så behandlingen definatorisk ikke er modtaget. Fagudvalget vurderer at MKRF er 20 procentpoint og opgøres ved endt behandling.

5 Patientperspektivet

Behandling med guidet iKAT forudsætter, at deltagerne er aktive i behandlingen, hvorfor fagudvalget vurderer, at forventninger, erfaringer og holdninger bør afdækkes.

Fagudvalget vurderer, at undersøgelsesspørgsmålene vedrørende patientperspektivet kan belyses med udgangspunktet i en fokuseret søgning efter litteratur, der omhandler patientspecifikke og kvalitative effekter af guidet iKAT til depression. Fagudvalget vurderer, at søgningen skal være relativt bred for at indfange undersøgelsesspørgsmålenes forskellige foci (se søgestrengene i 12.3).

Fundene for undersøgelsesspørgsmålene forventes afrapporteret i narrativ form med identifikation af tematikker.

5.1 Undersøgelsesspørgsmål 2 - Centrale barrierer

Hvilke centrale barrierer eksisterer ved behandlingstilbuddet, der kan afholde personer fra at påbegynde behandlingen.

Intentionen med dette undersøgelsesspørgsmål er at afdække de mest centrale barrierer ved behandlingstilbuddet, der kan afholde personer fra at påbegynde et behandlingsforløb med internetbaseret terapi. Særligt vil der være fokus på, hvorvidt deltagerne har tillid til at varetage behandling digitalt, og om de oplever teknologien som tilgængelig i form af krav til teknisk eller faglig formåen, brugervenlighed, stabilitet, udstyrsbehov og andre eventuelle udfordringer ved den internetbaserede behandling. Denne viden vil give en indikation af, hvilket behov og udfordringer målgruppen har og dermed også, om sundhedsvæsenet kan imødekomme dette for, at behandlingen bliver accepteret. Fagudvalget vurderer det i den forbindelse relevant at identificere, om der er særlige patientgrupper/patienttyper, som ikke ønsker behandlingstilbuddet, og hvad der er ligget til grund herfor.

Fagudvalget forventer, at den manglende face-to-face relation med en behandler vil virke som barriere for flere deltagere, men da denne relation vurderes betydelig for flere aspekter indenfor patientperspektivet vil terapeutrelationen behandles særegent i undersøgelsesspørgsmål 4.

Undersøgelsesspørgsmålet vil besvares med udgangspunkt i publiceret litteratur på området.

5.2 Undersøgelsesspørgsmål 3 - Gennemførelse af behandlingsforløbet

Hvilke aspekter ved guidet iKAT bidrager til, at deltagerne gennemfører behandlingsforløbet

Hvor undersøgelsesspørgsmål 2 primært fokuserer på, hvad der potentielt afholder personer fra at påbegynde et behandlingsforløb med guidet iKAT, har undersøgelsesspørgsmål 3 et særligt fokus på, hvad der kan forårsage, at et behandlingsforløb afbrydes præmaturot.

Behandling med guidet iKAT kræver, at deltagerne har regelmæssig interaktion med teknologien, da de selv har ansvar for at udføre opgaverne i behandlingsprogrammet. Eftersom behandling med guidet iKAT stiller særlige krav til deltageren, vurderer fagudvalget det relevant at belyse deres erfaringer med teknologien i deres hverdag med henblik på at identificere, hvilke faktorer, der forårsager at de afbryder behandlingen.

I henhold til eventuelle barrierer, er fagudvalget opmærksomme på *adherence* og om der er noget sundhedsvæsenet kan gøre for at forbedre og/eller optimere brugen af guidet iKAT, således voksne med depression opnår det forventede udbytte af behandlingen. I den forbindelse er fagudvalget interesseret i, om der er særlige karakteristika, der medfører at de gennemfører behandlingen. Ligeledes ønsker fagudvalget at belyse, om der er fremmende og hæmmende omgivende faktorer i hverdagslivet, som har afgørende betydning for oplevelsen med guidet iKAT.

Under dette undersøgelsesspørgsmål vil også deltageres forventninger til den internetbaserede terapi undersøges, samt hvad der særligt motiverer dem til behandlingen. Således er det muligt at identificere om de bliver engagerede af behandlingen og har lyst til at anvende tilbuddet.

Undersøgelsesspørgsmålet vil besvares med udgangspunkt i publiceret litteratur på området.

5.3 Undersøgelsesspørgsmål 4

– En digital behandling

Hvad er konsekvenserne for oplevelsen af, at guidet iKAT udelukkende har virtuel kontakt med behandleren?

I modsætning til konventionel terapi foregår kontakten ved guidet iKAT udelukkende virtuelt; via videomøder, telefonsamtaler og/eller tekstkorrespondance. Fagudvalget forventer, at den virtuelle kommunikation har konsekvenser for, hvordan deltagerne oplever behandlingsforløbet. Ikke mindst da den terapeutiske alliance (det følelsesmæssige- og samarbejdsrelaterede forhold mellem deltager og behandler) har betydning for behandlingseffekten af konventionel kognitiv adfærdsterapi [11].

Fagudvalget bemærker, at personer med depression kan have tendens til at undgå eller trække sig fra sociale situationer, hvorfor det fysiske møde i konventionel terapi både kan ses som en del af interventionen, hvorved de eksponeres til social kontakt, men også som en potentiel barriere for at søge hjælp.

6 Organisatoriske implikationer

Fagudvalget vurderer, at det har store organisatoriske implikationer at ændre behandlingen fra typisk at foregå ved fysisk deltagelse til udelukkende at foregå digitalt. Sundhedsstyrelsen har i 2016 udgivet en national klinisk retningslinje for non-farmakologisk behandling af unipolar depression [13]. Retningslinjen indeholder en række konkrete anbefalinger til behandlingen af voksne med let til svær depression, men nævner ikke noget om internetbaseret terapi. Retningslinjen er i begyndelsen af 2023 erklæret 'ikke gældende' ligesom alle andre retningslinjer, der er ældre end tre år.

Fagudvalget ønsker indledningsvist at afdække, hvilke krav det stiller til en organisation at skulle omlægge behandlingsforløb til at foregå digitalt. Derudover ønsker fagudvalget at udfolde, hvilken sammenhæng internetbaseret forløb uden henvisning har til det resterende sundhedsvæsen sammenlignet med et typisk behandlingsforløb initieret hos egen læge. Endeligt ønsker fagudvalget at afdække, hvor stort medarbejderressourcetrækket er for guidet iKAT sammenlignet med lignende standard forløb, der afholdes ansigt til ansigt.

Fagudvalget vurderer, at undersøgelsesspørgsmålene vedrørende de organisatoriske implikationer hovedsageligt kan belyses med udgangspunktet i en fokuseret søgning fokuseret på guidet iKAT af depression. Fagudvalget vurderer, at søgningen skal være relativt bred for at indfange undersøgelsesspørgsmålenes forskellige foci (se søgestrengene i bilag 12.3). Fagudvalget vurderer, at det i begrænset omfang er nødvendigt at indsamle data omkring de undersøgte forhold i en dansk kontekst. Fagudvalget bemærker derudover, at det er afgørende, at udbyderen af et internetbaseret forløb har styr på alle centrale IT-sikkerhedshensyn herunder sikker behandling af data, General Data Protection Regulation (GDPR), serverbeliggenhed mm, men at dette aspekt kun behandles overfladisk i analyserapporten.

6.1 Undersøgelsesspørgsmål 5:

Hvad kræver det af en organisation at afvikle forløb med guidet iKAT?

Undersøgelsesspørgsmålet har til hensigt at beskrive, hvad der som minimum kræves af en sundhedsudbyder, før det er muligt at tilbyde guidet iKAT til borgere med let til moderat depression. I besvarelsen af spørgsmålet skelnes der mellem, hvad der kræves, hvis det faglige materiale skal udarbejdes og hvad der kræves, hvis det faglige materiale indkøbes, genbruges, oversættes/tilpasses mm., ligesom der også skelnes mellem indkøb af platform eller udvikling af platform. I besvarelsen af spørgsmålet vil der kun i yderst begrænset omfang ses nærmere på de tekniske spørgsmål ift. opsætning og drift af en internetplatform og behandling af personfølsomme data.

Spørgsmålet forsøges i udgangspunktet besvaret på baggrund af den videnskabelige litteratur, og kan suppleres af informationer fra Region Syddanmark, da de over de seneste år har gennemgået processen med at opbygge *internetpsykiatrienk* og *mindtelperk*.

6.2 Undersøgelsesspørgsmål 6:

6a: Hvordan er sammenhængen mellem guidet iKAT og det resterende sundhedsvæsen sammenlignet med et standard forløb til personer med moderat depression?

6b: Hvilke organisatoriske implikationer er der forbundet ved at tilbyde guidet iKAT uden forudgående henvisning?

Fagudvalget vurderer, at der findes flere forskellige internetbaserede forløb til voksne med moderat depression, men kun få, der ikke kræver egenbetaling eller henvisning. Fagudvalget bemærker, at tilbud, der henvises til, initieres via samtale med egen læge. På den måde bliver borgeren en registreret patient i et system. Andre tilbud kræver derimod ikke henvisning, og borgeren forbliver derfor potentielt ukendt for systemet. Fagudvalget ønsker derfor at afdække, hvordan forløb til voksne med moderat depression ser ud for patienten, alt efter om det er initieret inden for eller uden for systemet. Undersøgelsesspørgsmålet skal således give et indblik i hvordan sammenhængen er til det resterende sundhedsvæsen for hhv. digitale forløb initieret uden for systemet og fysiske forløb initieret i systemet. Derudover ønsker fagudvalget at afdække, hvilke organisatoriske implikationer der er forbundet med at tilbyde guidet iKAT uden forudgående henvisning.

Spørgsmålet er afgrænset til voksne med moderat depression, da voksne med let depression ofte ikke henvises til udredning og behandling.

Spørgsmålet besvares på baggrund af den videnskabelige litteratur, forløbsbeskrivelser af identificerede, guidede iKAT forløb og med interviews med udbydere af de forskellige typer af behandlingsforløb.

6.3 Undersøgelsesspørgsmål 7:

Hvilket medarbejderrelateret ressourceforbrug er forbundet med at afvikle et guidet iKAT forløb sammenlignet med at afvikle et lignende tilbud ansigt til ansigt?

Fagudvalget finder det relevant at undersøge, om der kan registreres forskelle i det tidsforbrug der relaterer sig til at afvikle et digitalt forløb med guidet iKAT for voksne med moderat depression og et lignende behandlingsforløb ansigt til ansigt som borgeren er henvist til. I besvarelsen af spørgsmålet ses der både på den tid det tager at afvikle selve terapien, men også på alle de andre opgaver det kræver at afvikle et forløb såsom forberedelse, journalisering, håndtering af henvisning, afslutning af forløb mm.

Spørgsmålet er afgrænset til voksne med moderat depression, da voksne med let depression ofte ikke henvises til udredning og behandling.

Spørgsmålet tager udgangspunkt i den videnskabelige litteratur, men suppleres med viden fra en dansk kontekst bestående af en sammenligning mellem internetpsykiatrien.dk og et lignende fysisk tilbud, der enten er udført i psykiatrien eller af en privatpraktiserende psykolog. Denne viden indhentes gennem interviews med fagpersoner fra internetpsykiatrien.dk og enten medarbejdere, der arbejder med kognitiv adfærdsterapi for voksne med moderat depression i psykiatrien eller som privatpraktiserende psykolog/psykiater.

7 Sundhedsøkonomi

I forbindelse med en større analyse udarbejdes en sundhedsøkonomisk analyse og en budgetkonsekvensanalyse, med der tilhørende undersøgelsesspørgsmål 8 og 9. Fagudvalgets overordnede rammer for disse er angivet Tabel 2. Yderligere specifikationer for den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalyse er angivet i forbindelse med de konkrete undersøgelsesspørgsmål.

Foreligger der videnskabelig litteratur, der kan belyse undersøgelsesspørgsmålene i overensstemmelse med rammerne, der er angivet i Tabel 2, vil disse blive afrapporteret. Fagudvalget vurderer, at gennemgangen af den videnskabelige litteratur for at identificere studier, der kan belyse undersøgelsesspørgsmålene, bør gennemføres som en systematisk litteratursøgning.

Fagudvalget leverer den sygdoms- og behandlingsspecifikke faglighed, som den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen skal baseres på, mens Behandlingsrådets sekretariat står for den metodiske faglighed og praktiske udarbejdelse af analyserne.

Tabel 2: Specifikationer for de sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalyse. Der tages forbehold for ændringer undervejs i udarbejdelsen af analyserne.

	Sundhedsøkonomiske analyser	Budgetkonsekvensanalysen
Intervention og komparator	Guidet iKAT sammenholdt med standardbehandling. Se specifikationer for intervention og komparatorer i afsnit 3.1	
Analysemetode	Omkostningseffektivitetsanalyse (CEA) Øst - utility analyse (CUA)	Kasseøkonomisk analyse
Effektmål	Remission, forbedring i depressionssymptomer afrapporteret som MADRS, samt kvalitetsjusterede leveår (QALY)	DKK
Tidshorisont	CEA: Et gennemsnitlig forløb CUA: 3-årig	5 år
Metode til ekstrapolering hvis relevant	Ved ekstrapolering af kliniske data mv. forventes dette håndteret i henhold til Behandlingsrådets tekniske bilag vedr. sundhedsøkonomisk modellering samt Medicinrådets vejledning om anvendelse af forløbsdata i sundhedsøkonomiske analyser.	Ikke relevant
Analyseperspektiv	Begrænset samfundsperspektiv	Regionale sundhedsbudgetter beregnet samlet for de fem regioner
Omkostningskomponenter der som minimum skal <i>estimeres</i>	Omkostninger bør inkludere, men er ikke begrænset til: <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlingsomkostninger ○ Initiale omkostninger til f.eks. henvisning og udredning. ○ Relevante ressourceomkostninger til drift 	Udgifter bør inkludere, men er ikke begrænset til: <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlingsomkostninger ○ Implementeringsomkostninger ○ Relevante ressourceomkostninger til drift
Følsomhedsanalyser	Deterministiske følsomhedsanalyser på relevante parametre, samt probabilistisk følsomhedsanalyse.	Deterministisk følsomhedsanalyser på relevante parametre.

7.1 Undersøgelsesspørgsmål 8 – Sundhedsøkonomisk analyse

Til at belyse omkostningseffektiviteten af guidet iKAT har fagudvalget opstillet følgende undersøgelsesspørgsmål.

Hvad er omkostningseffektiviteten af guidet iKAT til voksne med let eller moderat depression?

Til at besvare undersøgelsesspørgsmålet vurderer fagudvalget, at omkostningseffektiviteten skal undersøges ved hjælp af to omkostningseffektivitetsanalyser (CEA), og en *cost utility* analyse (CUA) baseret på litteratur fra den systematiske søgning samt omkostninger fra en dansk kontekst. Analyserne er relevante, da informationerne supplerer hinanden og belyser den indbydes omkostningseffektivitet mellem guidet iKAT og dets mulige komparatorer.

I de følgende afsnit præsenteres de metodiske valg, som fagudvalget vurderer, bør anvendes i de sundhedsøkonomiske analyser.

7.1.1 Patientpopulationen

Patientpopulationen forventes at repræsentere den danske voksne befolkning med let eller moderat depression. De sundhedsøkonomiske analyser bør udføres på subgruppeniveau, hvorfor der differentieres mellem let og moderat depression. Dette skyldes, at fagudvalget forventer, at der forekommer effekt- og omkostningsmæssige forskelle mellem subgrupperne samt behandlingstilbuddene ikke er de samme. Standardbehandling for personer med let og moderat depression er beskrevet i afsnit 3.1.

7.1.2 Effektmål

I omkostningseffektivitetsanalyser vælges effektmål, der er kvantificerbar, relevant for patientgruppen, og forekomsten heraf skal forventeligt være påvirket af anvendelse af interventionen sammenholdt med komparator. Derfor vurderer fagudvalget, at remissionsrate er et kritisk og patientrelevant effektmål. Ydermere undersøges patientens forbedring som mål for behandlingseffekt målt ved hjælp af en valideret depressionsskala, afrapporteret ifølge med Klinisk effekt og sikkerhed i form af MADRS (afsnit 4.2).

Hvor CEA'en kun afspejler effekten af guidet iKAT i relation til ét parameter, kan CUA'en inkludere en eventuel forskel i effekt mellem guidet iKAT og standardbehandling i relation til flere parametre samtidigt. I CUA'en er effektmålet kvalitetsjusterede leveår (*quality - adjusted life years*, QALYs), som er et indeksemål, der indfanger både den helbredsrelaterede livskvalitet og kvantitet af det liv, der leves. Forekommer der forskelle mellem anvendelsen af guidet iKAT og standardbehandling i forhold til elementer, der kan påvirke den helbredsrelaterede livskvalitet, f.eks. akutte forværringer, vil dette komme til udtryk i en forskel i det totale antal QALYs, der opnås med hhv. anvendelse af guidet iKAT og standardbehandling. Resultatet af CUA'en angives som omkostninger pr. *vunden* QALY ved anvendelse af guidet iKAT frem for standardbehandling.

7.1.3 Tidshorisont og analysemetode

Fagudvalget foreslår, at der i de to omkostningseffektivitetsanalyser anvender en tidshorisont, der afspejler den gennemsnitlige længde af et behandlingsforløb med guidet iKAT og standardbehandling, da det vurderes at være i tilstrækkelig grad, for de to CEA'er, til at belyse de potentielle sundhedsøkonomiske gevinster og konsekvenser.

I CUA'en er det ønskværdigt at have en længere tidshorisont, da depression er karakteriseret som en tilbagevendende sygdom, hvor perioder med lette til svære symptomer veksler med faser uden eller med kun minimale symptomer [24]. *Cost - utility* analysen vil derfor anvende en kohortebaseret Markov model til at simulere forløbet af depression samt behandling ved at modellere tilbagevendende hændelser. Tidshorisonten vil være betinget af litteraturen, men der forventes en tidshorisont på 3 år, hvilket vil betyde, der kan simuleres flere depressive perioder og behandlingsforsøg. Der anvendes ikke en livstidshorisont, da det ville være forbundet med urealistiske antagelser om udvikling og behandlingsalternativernes rolle. Modellen defineres med seks Markov stadier som følger: remission, depression, spontan remission, afsluttet behandling før tid (drop-out), gennemført behandling og død. Der forventes at blive anvendt en cykluslængde på 1 uge, for i tilstrækkelighedsgrad at kunne indfange drop-outs. Fagudvalget vil vurdere den sundhedsøkonomiske models' overfladevaliditet (*face validity*) i forhold til struktur og sammenhæng. Modellens validitet i forhold til beregninger og resultater vil blive sammenholdt med epidemiologiske data, studiedata, og andre publicerede, fagfællebedømte sundhedsøkonomiske studier, så vidt det er muligt og relevant.

7.2 Undersøgelsesspørgsmål 9 – Budgetkonsekvensanalyse

Til at belyse budgetkonsekvensen af en eventuel positiv anbefaling af guidet iKAT til behandling af voksne med let eller moderat depression har fagudvalget opstillet følgende undersøgelsesspørgsmål.

Hvad er de budgetmæssige konsekvenser af en national implementering af guidet iKAT?

Til at besvare undersøgelsesspørgsmålet udarbejdes en budgetkonsekvensanalyse (BIA). Fagudvalget vurderer, at det også i BIA er relevant at beregne på subgruppeniveau. I denne forbindelse understreger fagudvalget behovet for relevante følsomhedsanalyser, der undersøger de budgetmæssige konsekvenser ved forskellige populationsstørrelser ved en eventuel anbefaling.

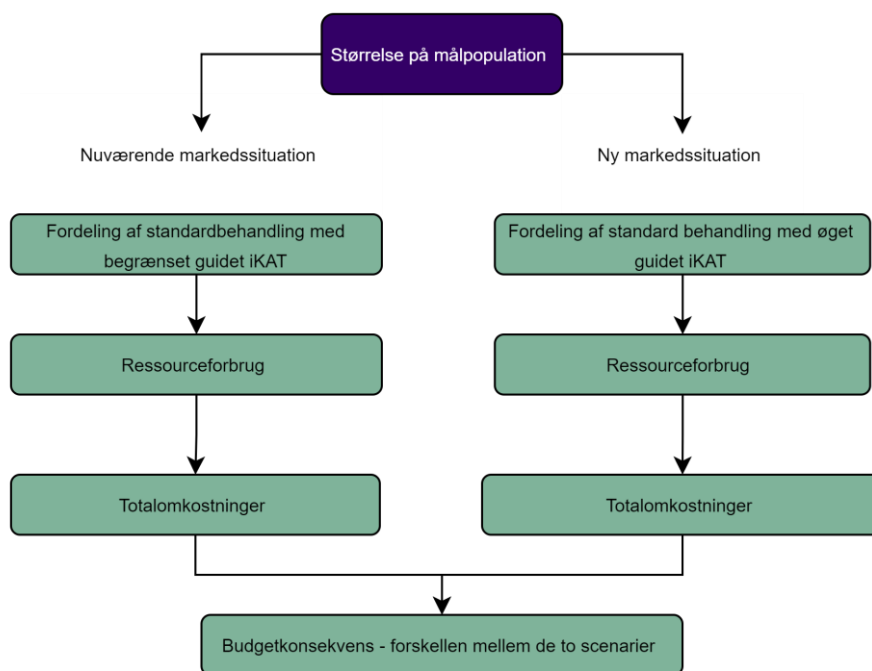
I de følgende afsnit præsenteres de metodiske valg, som fagudvalget vurderer, bør anvendes i BIA'en, herunder valg af tidshorisont, perspektiv og de følsomhedsanalyser, der umiddelbart vurderes relevante.

7.2.1 Analysemetode og -perspektiv

Budgetkonsekvensen ved implementering af guidet iKAT beregnes som forskellen mellem to scenarier, den nuværende markedssituation med en ny markedssituation over en 5-årig tidshorisont. Behandlingsrådets sekretariat udfører BIA'en som en kasseøkonomisk analyse med udgangspunkt i de regionale sundhedsbudgetter, som inkluderer udgifter på sygehuse, i almen praksis, speciallægepraksis, mv. Budgetkonsekvensen estimeres samlet for de fem danske regioner. Budgetkonsekvensanalysen vil bl.a. blive baseret på relevante informationer, der måtte fremkomme i forbindelse med udarbejdelsen af den større analyses andre perspektiver, f.eks. vil omkostningerne fra CUA'en anvendes.

I BIA'en sammenlignes to scenarier for hver af de to subgrupper:

1. **Den nuværende markedssituation:** for de med let depression, består markedsmixet af personer, der allerede anvender asynkront guidet iKAT samt en andel der har samtaler ved egen læge. For de med moderat depression består markedsmixet af de der modtager guidet iKAT, KAT og/eller medicinering. Fordelingen forventes forskellig mellem de to **subgrupper** (let og moderat depression).
2. **Den nye markedssituation:** Den nye markedssituation vil have sammen markedsmix, men størrelsen og fordelingen til guidet iKAT forventes at øges, særligt grundet en øget tilvækst af de med lette depression, da en ukendt andel på nuværende tidspunkt ikke får nogen behandling, for dem vil guidet iKAT være et nyt tilbud. For de med moderat depression anses guidet iKAT som et supplement og vil derfor ikke ændre på andelen der henvises til KAT. Populationens størrelse samt fordelinger ændres over årene og baseres i begge scenarier på prævalens og incidens data fra litteratur samt ekspertudtagelser fra FU og relevante fageksperter i de tilfælde hvor tallene ikke foreligger, f.eks. mørketallet angående de med let depression.



7.2.2 Følsomhedsanalyser

Fagudvalget vurderer, at der som minimum bør udarbejdes følsomhedsanalyser på patientpopulationens størrelse samt de økonomiske konsekvenser og forskelle ved enten at udvide kapaciteten i det allerede eksisterende tilbud i Region Syddanmark eller hver region adapterer tilbuddet og driver det, eller selv udvikler et tilbud.

8

Referenceliste

1. Kessing L. Depression, behandling [Internet]. Sundhed.dk. 2021 [cited 2023 Feb 23]. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/psyke/sygdomme/depression/depression-behandling/>
2. Pedersen P. Evaluering af internetbehandling til patienter med depression. Defactum [Internet]. 2020; Available from: <https://www.defactum.dk/publikationer/showPublication?publicationId=854&pageId=309986>
3. Statens Institut for Folkesundhed. 2022 Sygdomsbyrden i Danmark — sygdomme. Sundhedsstyrelsen [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 21]; Available from: www.sst.dk
4. Kessing L. Depression, en oversigt [Internet]. Sundhed.dk. 2021 [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/psyke/sygdomme/depression/depression-en-oversigt/>
5. Rasmussen SR, Wentzer SH, Fredslund EK. Psykologstøttet internetpsykiatrisk behandling af let til moderat depression Evaluering af demonstrationsprojekt i Region Syddanmark. 2016. 116 p.
6. sundhed.dk. Depression, behandling - Patienthåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [cited 2023 Feb 23]. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/psyke/sygdomme/depression/depression-behandling/>
7. Perrild B. Depression, enkeltepisode voksne [Internet]. Sundhed.dk. 2020 [cited 2023 Mar 31]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/hovedstaden/almen-praksis/patientforloeb/pakkeforloeb/psykiatri-pakker/depressiv-enkeltepisode-voksne/>
8. Sygehusmedicin R for A af D. Behandlingsvejledning for almen praksis unipolar depression. 2015;
9. Gautam M, Tripathi A, Deshmukh D, Gaur M. Cognitive Behavioral Therapy for Depression. Indian J Psychiatry [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Mar 22];62(Suppl 2):S223. Available from: <http://pmc/articles/PMC7001356/>
10. F. Munoz R, Miranda J. Individual Therapy Manual for Cognitive-Behavioral Treatment of Depression. 1996 [cited 2023 Mar 22];86. Available from: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2005/MR1198.6.pdf
11. Cameron SK, Rodgers J, Dagnan D. The relationship between the therapeutic alliance and clinical outcomes in cognitive behaviour therapy for adults with depression: A meta-analytic review. Clin Psychol Psychother [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Feb 24];25(3):446–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpp.2180>
12. Videbech P, Kristensen KJ, Øgard GC. SSRI, antidepressivum [Internet]. Sundhed.dk. 2021 [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/psyke/sygdomme/laegemidler/ssri-antidepressivum/>
13. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningsline for non-farmakologisk behandling af unipolar depression. 2016 [cited 2023 Feb 23]; Available from: <http://www.sst.dk>
14. Dansk Psykolog Forening. Ventetid på psykologbehandling er lang. 2021;
15. Is W, Health T, Assessment T, Did W, Health T, Assessment T. Internet-Delivered Cognitive Behavioural Therapy for Major Depression and Anxiety Disorders: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2019;19(6):1–199.
16. Karyotaki E, Efthimiou O, Miguel C, Berman FM, Furukawa TA, Cuijpers P, et al. Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Depression: A Systematic Review and Individual Patient Data Network Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2021;78(4):361–71.

17. Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. <https://doi.org/10.1185/030079906X132415> [Internet]. 2006 Sep [cited 2023 Feb 24];22(9):1825–37. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/030079906X132415>
18. Chevance A, Ravaud P, Tomlinson A, Le Berre C, Teufer B, Touboul S, et al. Identifying outcomes for depression that matter to patients, informal caregivers, and health-care professionals: qualitative content analysis of a large international online survey. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(8):692–702. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30191-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30191-7)
19. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende esketamin til kortvarig behandling af voksne med moderat til svær depressiv episode med akut øget selvmordsrisiko. 2021;
20. McClure NS, Sayah F Al, Ohinmaa A, Johnson JA. Minimally Important Difference of the EQ-5D-5L Index Score in Adults with Type 2 Diabetes. *Value Health* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Apr 25];21(9):1090–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30224114/>
21. Schorre BEH, Vandvik IH. Global assessment of psychosocial functioning in child and adolescent psychiatry. A review of three unidimensional scales (CGAS, GAF, GAPD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2004 Oct [cited 2023 Feb 24];13(5):273–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15490275/>
22. Klinik Psykiatri Nord. GAF vurdering af patienters funktions- og symptomsniveau – Klinik Nord [Internet]. 2006 [cited 2023 Feb 24]. Available from: <https://pri.rn.dk/Sider/12600.aspx>
23. Troister T, D'Agata MT, Holden RR. Suicide risk screening: Comparing the Beck Depression Inventory-II, Beck Hopelessness Scale, and Psychache Scale in undergraduates. *Psychol Assess* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2023 Mar 27];27(4):1500–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25915787/>
24. Baumann M, Stargardt T, Frey S. Cost–Utility of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy in Unipolar Depression: A Markov Model Simulation. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 2020;18(4):567–78. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40258-019-00551-x>

9

Systematisk litteratursøgning

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

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

Søgning efter eksisterende HTA-rapporter

Der er i Behandlingsrådets sekretariat foretaget en litteratursøgning efter eksisterende HTA-rapporter vedrørende iCBT til patienter med let eller moderat depression. Der er brugt følgende søgetermer: *Internet-based cognitive behavioural therapy, internet -delivered cognitive behavioural therapy, internet therapy (therapist supported) Guided online therapy, computerised cognitive behavioural therapy, depression* og databaser. Resultater samt dato for søgning fremgår af tabellen. Der blev identificeret 19 eksisterende HTA-rapporter ved søgningen.

Informationskilde	Interface	Resultat	Dato
INATHA – International HTA database	https://database.inahta.org/	4	16.01.2023
NICE (UK) – National Institute for Health and Care Excellence	www.nice.org.uk/	1 (6)	16.01.2023
Centre for Reviews and Dissemination (UK)	https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	2	16.01.2023
MSAC – Medical Services Advisory Committee	http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/application-page	0	16.01.2023
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	https://www.cadth.ca/	7	16.01.2023
EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment	https://www.eunethta.eu/	0	16.01.2023
NIPH – Norwegian Institute of Public Health	https://www.fhi.no/en/qk/HTA/	1	16.01.2023
SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment	https://www.sbu.se/en/publications/	1	16.01.2023
MTV, NKR,	https://bibliotek.dk/	3	16.01.2023

kliniske retningslinjer, vejledninger, rapporter mv. (DK)			
I alt		19 (25)	

Søgning efter systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Efterfølgende blev der foretaget en litteratursøgning efter systematiske reviews og metaanalyser i bibliografiske databaser. Søgningerne blev konstrueret med parametrene population (P) voksne patienter med depression og intervention (I) iCBT.

Følgende databaser er systematisk afsøgt:

- PubMed
- Embase
- Cochrane Library

og der er afgrænset til litteratur fra 2010-2023. Søgningerne er udført 2. marts 2023.

Søgeprotokol med søgestrengene kan ses i bilag 12.3.

Søgeresultater

I alt blev der identificeret 1060 systematiske reviews og metaanalyser, som efter dublethåndtering ved hjælp af EndNote blev reduceret til 613 publikationer.

I tabellen ses fordeling af hits i de respektive databaser:

Database	Interface	SR	Dato
PubMed	PubMed.gov	314	02.03.2023
Embase	Embase.com	364	02.03.2023
Cochrane Library	Wiley	13	02.03.2023
PsycINFO	APA	175	02.03.2023
CINAHL with Full Text	EBSCO	194	02.03.2023
I alt		1060	
÷ Dubletter vha. EndNote		613	

Evidensens kvalitet

Fagudvalget vurderer evidensens kvalitet med afsæt i værktøjerne i Tabel 3 i Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser. Fagudvalget supplerer evalueringen af evidenskvalitet med en vurdering af, om evidensgrundlaget er tilstrækkeligt i relation til den risiko, som anvendelse af teknologien forventes at indebære.

10 Øvrige overvejelser

Evt. øvrige overvejelser, kravspecifikationer eller spørgsmål som *le* belyses vha. det øvrige analyse-design, dette kan f.eks. være:

- Viden om igangværende udbudsprocesser, som vedrører de alternativer, som er inkluderet i den større analyse, hvis f.eks. nogle af de inkluderede alternativer er inkluderet i et igangværende udbud.
- Viden om igangværende nationale og/eller regionale projekter/initiativer, mm. hos andre aktører i sundhedsvæsenet (f.eks. Vælg Klogt, Sundhedsstyrelsen eller et fagligt selskab) som vedrører de alternativer, som er inkluderet i den større analyse.
- Ethiske overvejelser vedr. tilgængeligheden af alternativerne på tværs af subgrupper. Der kan f.eks. være evidens for, at der er betydelige forskelle i den kliniske effekt/sikkerhed/omkostningseffektivitet mellem subgrupper, som ligger inden for den patientpopulation, som den større analyse vedrører. Hvis der dog i praksis i tilbud af behandling ikke forventes at skulle differentieres mellem disse subgrupper, kan dette være begrundelse for ikke at lave subgruppeanalyser i forbindelse med den større analyse
- Regulatoriske overvejelser hvor f.eks. anvendelsen af alternativerne i den større analyse involverer overvejelse vedr. internationale regulativer (f.eks. ~~General Data Protection Regulation~~ (GDPR)-regler, såfremt alternativerne involverer datahåndtering)
- Overvejelser vedr. bæredygtighed, hvis alternativerne i den større analyse forventeligt har væsentligt forskellige miljøaftryk i forhold til produktion og/eller bortskaffelse (f.eks. hvis alternativerne inkluderer produkter til engangs- og flergangsbrug, hvor der ses forskelligt affaldsmønstre (f.eks. produktion af plastaffald til produktet versus kemisk affald til rengøring af produktet).

De øvrige overvejelser forventes ikke belyst eksplicit i analysen, men repræsenterer overvejelser som kan medtages i den større analyses udarbejdelse, hvor dette er relevant.

Afsnittet slettes efter behov.

11 Fagudvalgets sammensætning

Sammensætning af fagudvalg vedr. guidet, internetbaseret kognitiv adfærdsterapi til behandling af voksne med let eller moderat depression	
Formand	Indstillet af
Christian Legind Overlæge	LVS
Medlemmer	Udpeget af
Nicolai Ladegaard Specialpsykolog i psykiatri	Region Midtjylland
Maria Nielsen Psykolog og ambulatorieleder	Region Nordjylland
Mette Øllgaard Afsnitsledende overlæge	Region Hovedstaden
Sidse Arnfred Cheflæge, Professor, forskningschef	Region Sjælland
Mia Beck Lichtenstein psykolog, professor	Region Syddanmark
Lisbeth Frostholt ledende psykolog/professor	Region Midtjylland
Anna Laursen Afdelingsleder	KL
Emil Rense Wægter Juridisk Rådgiver	RFI
Ninna Askou Praktiserende Læge	LVS
Erik Mønsted Pedersen Patientrepræsentant, psykolog	Danske Handicaporganisationer

12 Bilag

12.1 Analysecifikation

Analysespecifikationen har til hensigt at afgrænse analysen vedrørende anvendelse af guidet internetbaseret terapi. Fagudvalget præsenterer konteksten for analysen og specifikationerne for analysen nedenfor, hvor der opstilles et analysespørgsmål med tilhørende PICOS, som er et redskab til at konkretisere, hvilken patientpopulation, intervention, komparator, effektmål og setting, der er genstand for analysen. Til sidst er relevant evidens vedrørende genstandsfeltet angivet. Analysecifikationen bliver anvendt som afsæt for det videre arbejde med analysedesignet, hvor fagudvalget opstiller konkrete undersøgelsesspørgsmål indenfor hvert perspektiv.

Kontekst for analysen

I 2022 indstillede Region Syddanmark på vegne af alle fem regioner et analysetema omhandlende internetbaseret terapi til voksne med let til moderat depression. Temaet blev udvalgt af Danske Regioners bestyrelse og indgår dermed i Behandlingsrådets opgaveportefølje for 2023.

Internetbaseret terapi er en behandlingsform, der anvendes i flere lande, herunder Danmark. Det er onlineprogrammer eller apps, der baseres på viden og øvelser fra den kognitive adfærdsterapi. Modsat den konventionelle samtalerterapi leveres terapien primært via videoer, tekst og illustrationer i et online set-up på modtagerens egen pc, tablet eller telefon i eget hjem. Guidet, internetbaseret terapi understøttes af en behandler, der vejleder og støtter modtageren igennem programmet. Den internationale forskning finder, at guidet, internetbaseret kognitiv adfærdsterapi viser gode resultater i form af forbedring af depressionssymptomer sammenholdt med ikke-guidet terapi, standardbehandling og venteliste. [15][16]

På nuværende tidspunkt har fagudvalget kendskab til ét regionalt onlineprogram til målgruppen. *Internetpsykiatriendk* tilbyder internetbaseret kognitiv adfærdsterapi til voksne med let til moderat depression. *Internetpsykiatriendk* blev i 2013 etableret som demonstrationsprojekt i Region Syddanmark på vegne af alle regionerne i regi af National Handlingsplan for Udbredelse af Telemedicin (2012-2015) og sat i drift i 2015. *Internetpsykiatriendk* har siden 2018 været et fast tilbud for borgere over 18 år i hele landet. *Internetpsykiatriendk* bemannes af psykologer og drives af Psykiatrien i Region Syddanmark som en del af Telepsykiatrisk Center. Siden 2018 har et stigende antal borgere anvendt tilbuddet, og i 2022 ramte tilbuddet deres loft på 2000 borgere årligt. I 2020 har DEFACTUM udarbejdet en evaluering med data fra et pilotprojekt omhandlende *Internetpsykiatriendk*, der viser at 50% gennemfører tilbuddet. Deltagerne, der gennemfører, er i overvejende grad unge under 30 år, ressourcerstærke personer, dvs. personer med længere uddannelse, som var tilknyttet arbejdsmarkedet, var samboende, uden alkohol- eller stofmisbrug og personer med symptomer svarende til en moderat til svær depression. Behandlingen viste god effekt på depressionssymptomer, men det er ikke muligt at konkludere, at disse ændringer kan tilskrives behandlingstilbuddet, da der ikke har været en kontrolgruppe at sammenligne resultaterne med samt evalueringen baseres på meget få deltagere. [2]

Specifikationer

Tabel 3: Analyse spørgsmål 1 med tilhørende PICOS-sammensætning.

Analysespørgsmål: Bør guidet internetbaseret terapi anvendes som behandling af voksne med let til moderat depression?	
PICOS	Uddybning
Population	Voksne (≥ 18 år) med symptomer på let eller moderat depression. Eksklusionskriterier: OCD, PTSD, psykoselidelser, somatoforme lidelser, autismespektrum lidelser, demens, alvorlige fysiske lidelser, IQ <70, personlighedsforstyrrelser, akut øget selvmordsrisiko, misbrug, spiseforstyrrelser.
Intervention	Internetbaseret behandlingsprogram bestående af terapeutassisteret kognitiv adfærdsterapi, hvor programmet understøttes af terapeut via telefon, video, sms-beskeder eller e-mails. Internetbaseret behandling skal stå som den eneste terapeutiske behandling.
Komparator	Treatment as usual. Eksempelvis: <ul style="list-style-type: none"> • Kognitiv adfærdsterapi ved praktiserende psykolog • Kliniske samtaler med egen læge • Venteliste • Medicin • Placebo
Kliniske effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • Remissionsrate (Klinisk bedømt eller scoringsbedømt) (Kritisk) • Behandlingseffekt målt ved depressionsskala (Kritisk) • Helbredsrelateret livskvalitet (Kritisk) • Funktionsniveau (Scoringsbedømt) (Kritisk) • Selvmordsadfærd (Kritisk) • Forværring (bivirkning ved behandling) (Kritisk) • Frafald (Vigtigt) • Sygefravær (Vigtigt)
Setting	Onlineforløb via computer, tablet eller smartphone. (understøttet af terapeut)

12.2 Den større analyses bestanddele

Den større analyse består i udgangspunktet af

- En analyserapport som afrapporteres i henhold til Behandlingsrådet skabelon for de større analyser samt filer, der inkluderer beregningsmaterialet for;
- Den sundhedsøkonomiske analyse (ikke offentligt tilgængelig)
- Budgetkonsekvensanalysen (ikke offentligt tilgængelig)

12.3 Søgestrategi Internetbaseret terapi – klinisk effekt og sikkerhed

Databaser og resultater

Database	Interface	SR	RCT	Dato
PubMed	PubMed.gov	314	1513	02.03.2023
Embase	Embase.com	364	1421	02.03.2023
Cochrane Library	Wiley	13	2219	02.03.2023
PsycINFO	APA	175	493	02.03.2023

CINAHL with Full Text	EBSCO	194	498	02.03.2023
I alt		1060	6144	
÷ Dubletter vha. EndNote		613	3216	

PubMed

Search	Query	Results
#37	Search: (((((((((((("Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh]) OR ("cognitive therap*" [Text Word] OR "cognitive behavior therap*" [Text Word] OR "cognitive behaviour therap*" [Text Word] OR "cognitive behavioral therap*" [Text Word] OR "cognitive behavioural therap*" [Text Word] OR "CBT"[Text Word])) AND (("Internet"[Mesh]) OR ("internet based"[Text Word] OR "web-based"[Text Word] OR "webbased"[Text Word] OR "computerised"[Text Word] OR "computerized"[Text Word] OR "internet-delivered"[Text Word] OR "online"[Text Word]))) OR ("internet therap*" [Text Word] OR "online therap*" [Text Word] OR "iCBT"[Text Word] OR "internet based therap*" [Text Word] OR "web based therap*" [Text Word] OR ("web-based"[Text Word] AND "therap*" [Text Word]) OR "internet delivered therap*" [Text Word])) OR (guided self-help[Text Word] OR online self-help[Text Word] OR self-guided online[Text Word])) OR ("Therapy, Computer-Assisted"[Mesh:NoExp])) AND (("Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Depression"[MeSH Terms] OR (depressi*[Text Word]))) NOT (PTSD[Title] OR post-traumatic*[Title] OR posttraumatic*[Title] OR pain[Title] OR eating[Title] OR anore*[Title] OR bulimi*[Title] OR dementia*[Title] OR alzheimer*[Title] OR autis*[Title] OR abuse*[Title])) NOT ("Adolescent"[MeSH Terms] NOT "Adult"[MeSH Terms])) AND (("2012/01/01"[Date - Publication] : "2023/12/31"[Date - Publication])) AND (Danish[Language] OR English[Language] OR Norwegian[Language] OR Swedish[Language])) AND ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title/Abstract] OR meta-analys*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	314
#36	Search: (((((((((((("Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh]) OR ("cognitive therap*" [Text Word] OR "cognitive behavior therap*" [Text Word] OR "cognitive behaviour therap*" [Text Word] OR "cognitive behavioral therap*" [Text Word] OR "cognitive behavioural therap*" [Text Word] OR "CBT"[Text Word])) AND (("Internet"[Mesh]) OR ("internet based"[Text Word] OR "web-based"[Text Word] OR "webbased"[Text Word] OR "computerised"[Text Word] OR "computerized"[Text Word] OR "internet-delivered"[Text Word] OR "online"[Text Word]))) OR ("internet therap*" [Text Word] OR "online therap*" [Text Word] OR "iCBT"[Text Word] OR "internet based therap*" [Text Word] OR "web based therap*" [Text Word] OR ("web-based"[Text Word] AND "therap*" [Text Word]) OR "internet delivered therap*" [Text Word])) OR (guided self-help[Text Word] OR online self-help[Text Word] OR self-guided online[Text Word])) OR ("Therapy, Computer-Assisted"[Mesh:NoExp])) AND (("Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Depression"[MeSH Terms] OR (depressi*[Text Word]))) NOT (PTSD[Title] OR post-traumatic*[Title] OR posttraumatic*[Title] OR pain[Title] OR eating[Title] OR anore*[Title] OR bulimi*[Title] OR dementia*[Title] OR alzheimer*[Title] OR autis*[Title] OR abuse*[Title])) AND (((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])) OR rct[Text Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR mask[Text Word])) OR placebo[Text Word])) NOT ("Adolescent"[MeSH Terms] NOT "Adult"[MeSH Terms])) AND (("2012/01/01"[Date - Publication] : "2023/12/31"[Date - Publication])) AND (Danish[Language] OR English[Language] OR Norwegian[Language] OR Swedish[Language])) NOT ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR	1,513

	"Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title/Abstract] OR meta-analys*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	
#35	Search: "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title/Abstract] OR meta-analys*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	<u>420,847</u>
#34	Search: (((((((("Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh]) OR ("cognitive therap*[Text Word] OR "cognitive behavior therap*[Text Word] OR "cognitive behaviour therap*[Text Word] OR "cognitive behavioral therap*[Text Word] OR "cognitive behavioural therap*[Text Word] OR "CBT"[Text Word])) AND (("Internet"[Mesh]) OR ("internet based"[Text Word] OR "web-based"[Text Word] OR "webbased"[Text Word] OR "computerised"[Text Word] OR "computerized"[Text Word] OR "internet-delivered"[Text Word] OR "online"[Text Word]))) OR ("internet therap*[Text Word] OR "online therap*[Text Word] OR "iCBT"[Text Word] OR "internet based therap*[Text Word] OR "web based therap*[Text Word] OR ("web-based"[Text Word] AND "therap*[Text Word]) OR "internet delivered therap*[Text Word])) OR (guided self-help[Text Word] OR online self-help[Text Word] OR self-guided online[Text Word])) OR ("Therapy, Computer-Assisted"[Mesh:NoExp])) AND (("Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Depression"[MeSH Terms] OR (depressi*[Text Word]))) NOT (PTSD[Title] OR post-traumatic*[Title] OR posttraumatic*[Title] OR eating[Title] OR anore*[Title] OR bulimi*[Title] OR dementia*[Title] OR alzheimer*[Title] OR autis*[Title] OR abuse*[Title])) AND (((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word]))) OR rct[Text Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR mask[Text Word]))) OR placebo[Text Word])) NOT ("Adolescent"[MeSH Terms] NOT "Adult"[MeSH Terms])) AND (("2012/01/01"[Date - Publication] : "2023/12/31"[Date - Publication])) AND (Danish[Language] OR English[Language] OR Norwegian[Language] OR Swedish[Language]) Sort by: Publication Date	1,736
#33	Search: Danish[Language] OR English[Language] OR Norwegian[Language] OR Swedish[Language] Sort by: Publication Date	<u>30,693,661</u>
#32	Search: ("2012/01/01"[Date - Publication] : "2023/12/31"[Date - Publication]) Sort by: Publication Date	<u>13,675,164</u>
#31	Search: (((((((("Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh]) OR ("cognitive therap*[Text Word] OR "cognitive behavior therap*[Text Word] OR "cognitive behaviour therap*[Text Word] OR "cognitive behavioral therap*[Text Word] OR "cognitive behavioural therap*[Text Word] OR "CBT"[Text Word])) AND (("Internet"[Mesh]) OR ("internet based"[Text Word] OR "web-based"[Text Word] OR "webbased"[Text Word] OR "computerised"[Text Word] OR "computerized"[Text Word] OR "internet-delivered"[Text Word] OR "online"[Text Word]))) OR ("internet therap*[Text Word] OR "online therap*[Text Word] OR "iCBT"[Text Word] OR "internet based therap*[Text Word] OR "web based therap*[Text Word] OR ("web-based"[Text Word] AND "therap*[Text Word]) OR "internet delivered therap*[Text Word])) OR (guided self-help[Text Word] OR online self-help[Text Word] OR self-guided online[Text Word])) OR ("Therapy, Computer-Assisted"[Mesh:NoExp])) AND (("Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Depression"[MeSH Terms] OR (depressi*[Text Word]))) NOT (PTSD[Title] OR post-traumatic*[Title] OR posttraumatic*[Title] OR pain[Title] OR eating[Title] OR anore*[Title] OR bulimi*[Title] OR dementia*[Title] OR alzheimer*[Title] OR autis*[Title] OR abuse*[Title])) AND (((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word]))) OR rct[Text Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR	1,965

	mask[Text Word])) OR placebo[Text Word])) NOT ("Adolescent"[MeSH Terms] NOT "Adult"[MeSH Terms]) Sort by: Publication Date	
#30	Search: "Adolescent"[MeSH Terms] NOT "Adult"[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	<u>678,438</u>
#29	Search: (((((((("Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh]) OR ("cognitive therap*"[Text Word] OR "cognitive behavior therap*"[Text Word] OR "cognitive behaviour therap*"[Text Word] OR "cognitive behavioral therap*"[Text Word] OR "cognitive behavioural therap*"[Text Word] OR "CBT"[Text Word])) AND (("Internet"[Mesh]) OR ("internet based"[Text Word] OR "web-based"[Text Word] OR "webbased"[Text Word] OR "computerised"[Text Word] OR "computerized"[Text Word] OR "internet-delivered"[Text Word] OR "online"[Text Word])))) OR ("internet therap*"[Text Word] OR "online therap*"[Text Word] OR "iCBT"[Text Word] OR "internet based therap*"[Text Word] OR "web based therap*"[Text Word] OR ("web-based"[Text Word] AND "therap*"[Text Word]) OR "internet delivered therap*"[Text Word])) OR (guided self-help[Text Word] OR online self-help[Text Word] OR self-guided online[Text Word])) OR ("Therapy, Computer-Assisted"[Mesh:NoExp])) AND (("Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Depression"[MeSH Terms] OR (depressi*[Text Word]))) NOT (PTSD[Title] OR post-traumatic*[Title] OR posttraumatic*[Title] OR pain[Title] OR eating[Title] OR anore*[Title] OR bulimi*[Title] OR dementia*[Title] OR alzheimer*[Title] OR autis*[Title] OR abuse*[Title])) AND (((((((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])))) OR rct[Text Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR mask[Text Word]))) OR placebo[Text Word]) Sort by: Publication Date	2,063
#28	Search: (((((((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])))) OR rct[Text Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR mask[Text Word]))) OR placebo[Text Word]) Sort by: Publication Date	<u>2,131,529</u>
#27	Search: (((((((("Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh]) OR ("cognitive therap*"[Text Word] OR "cognitive behavior therap*"[Text Word] OR "cognitive behaviour therap*"[Text Word] OR "cognitive behavioral therap*"[Text Word] OR "cognitive behavioural therap*"[Text Word] OR "CBT"[Text Word])) AND (("Internet"[Mesh]) OR ("internet based"[Text Word] OR "web-based"[Text Word] OR "webbased"[Text Word] OR "computerised"[Text Word] OR "computerized"[Text Word] OR "internet-delivered"[Text Word] OR "online"[Text Word])))) OR ("internet therap*"[Text Word] OR "online therap*"[Text Word] OR "iCBT"[Text Word] OR "internet based therap*"[Text Word] OR "web based therap*"[Text Word] OR ("web-based"[Text Word] AND "therap*"[Text Word]) OR "internet delivered therap*"[Text Word])) OR (guided self-help[Text Word] OR online self-help[Text Word] OR self-guided online[Text Word])) OR ("Therapy, Computer-Assisted"[Mesh:NoExp])) AND (("Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Depression"[MeSH Terms] OR (depressi*[Text Word]))) NOT (PTSD[Title] OR post-traumatic*[Title] OR posttraumatic*[Title] OR pain[Title] OR eating[Title] OR anore*[Title] OR bulimi*[Title] OR dementia*[Title] OR alzheimer*[Title] OR autis*[Title] OR abuse*[Title]) Sort by: Publication Date	3,242
#26	Search: PTSD[Title] OR post-traumatic*[Title] OR posttraumatic*[Title] OR pain[Title] OR eating[Title] OR anore*[Title] OR bulimi*[Title] OR dementia*[Title] OR alzheimer*[Title] OR autis*[Title] OR abuse*[Title] Sort by: Publication Date	541,428
#25	Search: (((((((("Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh]) OR ("cognitive therap*"[Text Word] OR "cognitive behavior therap*"[Text Word] OR	<u>3,518</u>

	"cognitive behaviour therap**[Text Word] OR "cognitive behavioral therap**[Text Word] OR "cognitive behavioural therap**[Text Word] OR "CBT"[Text Word])) AND (("Internet"[Mesh] OR ("internet based"[Text Word] OR "web-based"[Text Word] OR "webbased"[Text Word] OR "computerised"[Text Word] OR "computerized"[Text Word] OR "internet-delivered"[Text Word] OR "online"[Text Word])))) OR ("internet therap**[Text Word] OR "online therap**[Text Word] OR "iCBT"[Text Word] OR "internet based therap**[Text Word] OR "web based therap**[Text Word] OR ("web-based"[Text Word] AND "therap**[Text Word]) OR "internet delivered therap**[Text Word])) OR (guided self-help[Text Word] OR online self-help[Text Word] OR self-guided online[Text Word])) OR ("Therapy, Computer-Assisted"[Mesh:NoExp])) AND (("Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Depression"[MeSH Terms]) OR (depressi*[Text Word])) Sort by: Publication Date	
#24	Search: ("Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Depression"[MeSH Terms]) OR (depressi*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<u>551,648</u>
#23	Search: depressi*[Text Word] Sort by: Publication Date	<u>550,875</u>
#22	Search: "Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Depression"[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	<u>252,364</u>
#21	Search: (((("Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh] OR ("cognitive therap**[Text Word] OR "cognitive behavior therap**[Text Word] OR "cognitive behaviour therap**[Text Word] OR "cognitive behavioral therap**[Text Word] OR "cognitive behavioural therap**[Text Word] OR "CBT"[Text Word])) AND (("Internet"[Mesh] OR ("internet based"[Text Word] OR "web-based"[Text Word] OR "webbased"[Text Word] OR "computerised"[Text Word] OR "computerized"[Text Word] OR "internet-delivered"[Text Word] OR "online"[Text Word])))) OR ("internet therap**[Text Word] OR "online therap**[Text Word] OR "iCBT"[Text Word] OR "internet based therap**[Text Word] OR "web based therap**[Text Word] OR ("web-based"[Text Word] AND "therap**[Text Word]) OR "internet delivered therap**[Text Word])) OR (guided self-help[Text Word] OR online self-help[Text Word] OR self-guided online[Text Word])) OR ("Therapy, Computer-Assisted"[Mesh:NoExp]) Sort by: Publication Date	<u>20,465</u>
#20	Search: "Therapy, Computer-Assisted"[Mesh:NoExp] Sort by: Publication Date	<u>6,968</u>
#19	Search: guided self-help[Text Word] OR online self-help[Text Word] OR self-guided online[Text Word] Sort by: Publication Date	<u>819</u>
#8	Search: "internet therap**[Text Word] OR "online therap**[Text Word] OR "iCBT"[Text Word] OR "internet based therap**[Text Word] OR "web based therap**[Text Word] OR ("webbased"[Text Word] AND "therap**[Text Word]) OR "internet delivered therap**[Text Word] Sort by: Publication Date	<u>10,367</u>
#7	Search: (("Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh] OR ("cognitive therap**[Text Word] OR "cognitive behavior therap**[Text Word] OR "cognitive behaviour therap**[Text Word] OR "cognitive behavioral therap**[Text Word] OR "cognitive behavioural therap**[Text Word] OR "CBT"[Text Word])) AND (("Internet"[Mesh] OR ("internet based"[Text Word] OR "web-based"[Text Word] OR "webbased"[Text Word] OR "computerised"[Text Word] OR "computerized"[Text Word] OR "internet-delivered"[Text Word] OR "online"[Text Word])))) Sort by: Publication Date	<u>4,965</u>
#6	Search: ("Internet"[Mesh] OR ("internet based"[Text Word] OR "web-based"[Text Word] OR "webbased"[Text Word] OR "computerised"[Text Word] OR "computerized"[Text Word] OR "internet-delivered"[Text Word] OR "online"[Text Word])) Sort by: Publication Date	<u>431,540</u>
#5	Search: "internet based"[Text Word] OR "web-based"[Text Word] OR "web-based"[Text Word] OR "computerised"[Text Word] OR "computerized"[Text Word] OR "internet-delivered"[Text Word] OR "online"[Text Word] Sort by: Publication Date	<u>375,844</u>
#4	Search: "Internet"[Mesh] Sort by: Most Recent	<u>95,876</u>
#3	Search: ("Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh] OR ("cognitive therap**[Text Word] OR "cognitive behavior therap**[Text Word] OR "cognitive behaviour therap**[Text Word] OR "cognitive behavioral therap**[Text Word] OR "cognitive behavioural therap**[Text Word] OR "CBT"[Text Word])) Sort by: Publication Date	<u>48,984</u>

#2	Search: "cognitive therap*"[Text Word] OR "cognitive behavior therap*"[Text Word] OR "cognitive behaviour therap*"[Text Word] OR "cognitive behavioral therap*"[Text Word] OR "cognitive behavioural therap*"[Text Word] OR "CBT"[Text Word] Sort by: Publication Date	<u>43,355</u>
#1	Search: "Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh] Sort by: Most Recent	<u>35,715</u>

Embase

No.	Query	Results
#29	#28 NOT #24	1421
#28	#27 NOT ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review topic'/de OR 'review'/it)	1721
#27	#20 AND #26	2041
#26	'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR (((random* OR controlled* OR crossover OR 'cross over' OR blind* OR mask*) NEAR/3 (trial* OR study OR studies OR analy*)):ti,ab,de) OR rct:ti,ab,de OR (((single OR double OR triple) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ti,ab,de) OR placebo:ti,ab,de	10295026
#25	#23 NOT #24	364
#24	'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it	5467678
#23	#22 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review topic'/de OR 'review'/it)	415
#22	#20 AND #21	630
#21	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analy*':ti,ab,de OR 'meta-analy*':ti,ab,de OR metaanaly*':ti,ab,de OR (((systematic OR method*) NEAR/3 (review* OR overview* OR study OR studies OR search* OR approach*)):ti,ab,de)	1857824
#20	#18 NOT #19	2902
#19	'juvenile'/exp NOT 'adult'/exp	2753832
#18	#15 NOT #16 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2012-2023]/py	3118
#17	#15 NOT #16	3598
#16	ptsd:ti OR 'post traumatic*':ti OR posttraumatic*':ti OR pain*':ti OR eating:ti OR anore*':ti OR bulimi*':ti OR dementia*':ti OR alzheimer*':ti OR autism*':ti OR abuse*':ti	730877
#15	#11 AND #14	3913
#14	#12 OR #13	867766
#13	depressi*':ti,ab,kw	657648
#12	'depression'/exp	618219
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #10	18722
#10	#6 AND #9	5507
#9	#7 OR #8	559452
#8	'internet based*':ti,ab,kw OR 'web-based*':ti,ab,kw OR webbased:ti,ab,kw OR computeri?ed:ti,ab,kw OR 'internet-delivered*':ti,ab,kw OR on-line:ti,ab,kw	477062
#7	'internet'/exp	126005
#6	#4 OR #5	57790
#5	((cognitive NEAR/2 therap*):ti,ab,kw) OR cbt:ti,ab,kw	46601
#4	'cognitive behavioral therapy'/exp	25025
#3	'computer assisted therapy'/de	4817
#2	'internet therap*':ti,ab,kw OR 'online therap*':ti,ab,kw OR icbt:ti,ab,kw OR 'internet based therap*':ti,ab,kw OR 'web based therap*':ti,ab,kw OR (web-based:ti,ab,kw AND therap*':ti,ab,kw) OR 'internet delivered therap*':ti,ab,kw OR 'guided self-help*':ti,ab,kw OR 'online self-help*':ti,ab,kw OR 'self-guided online*':ti,ab,kw	10328

#1	'internet based cognitive behavioral therapy'/exp OR 'internet based cognitive behavior therapy'/exp OR 'telepsychotherapy'/de	332
----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Cochrane Library

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Cognitive Behavioral Therapy] explode all trees	11993
#2	((cognitive NEAR/2 therap*) OR CBT):ti,ab,kw	26110
#3	#1 OR #2	27669
#4	MeSH descriptor: [Internet] explode all trees	5663
#5	("internet based" OR "web-based" OR webbased OR computeri?ed OR "internet-delivered" OR online):ti,ab,kw	41842
#6	#4 OR #5	42970
#7	#3 AND #6	4345
#8	("internet therapy" OR "online therapy" OR icbt OR "internet based therapy" OR "web based therapy" OR "webbased therapy" OR "internet delivered therapy" OR "guided self-help" OR "online self-help" OR "self-guided online"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1691
#9	MeSH descriptor: [Therapy, Computer-Assisted] this term only	1476
#10	{OR #7-#9}	6157
#11	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	14958
#12	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	16000
#13	(depressi*):ti,ab,kw	99516
#14	{OR #11-#13}	99593
#15	#10 AND #14	2884
#16	(ptsd OR "post traumatic" OR posttraumatic OR pain* OR eating OR anore* OR bulimi* OR dementia* OR alzheimer* OR autis* OR abuse*):ti	103042
#17	#15 NOT #16	2609
#18	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	121545
#19	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	70846
#20	MeSH descriptor: [Adult] explode all trees	541581
#21	(#18 OR #19) NOT #20	58097
#22	#17 NOT #21 with Publication Year from 2012 to 2023, in Trials	2219
#23	#17 NOT #21 with Cochrane Library publication date Between Jan 2012 and Dec 2023, in Cochrane Reviews	13

PsycINFO

#	Query	Results
#6	((((((IndexTermsFilt: ("Online Therapy"))& ((IndexTermsFilt: ("Digital Interventions"))& ((IndexTermsFilt: ("Computer Assisted Therapy"))& ((title: ("internet therap*"))& ((title: ("online therap*"))& ((title: (icbt)))& ((title: ("internet based therap*"))& ((title: ("web based therap*"))& ((title: ("webbased therap*"))& ((title: ("internet delivered therap*"))& ((title: ("guided self-help"))& ((title: ("online self-help"))& ((title: ("self-guided online"))& ((abstract: ("internet therap*"))& ((abstract: ("online therap*"))& ((abstract: (icbt)))& ((abstract: ("internet based therap*"))& ((abstract: ("web based therap*"))& ((abstract: ("webbased therap*"))& ((abstract: ("internet delivered therap*"))& ((abstract: ("guided self-help"))& ((abstract: ("online self-help"))& ((abstract: ("self-guided online"))& (((Keywords: ("internet therap*"))& ((Keywords: ("online therap*"))& ((Keywords: (icbt)))& ((Keywords: ("internet based therap*"))& ((Keywords: ("web based therap*"))& ((Keywords: ("webbased therap*"))& ((Keywords: ("internet delivered therap*"))& ((Keywords: ("guided self-	493

	<p>help"))& ((Keywords: ("online self-help"))& ((Keywords: ("self-guided online"))))& ((((((title: ("internet based"))& ((title: ("web-based"))& (((title: (webbased)))& (((title: (computerized)))& (((title: (computerised)))& (((title: ("internet-delivered"))& ((title: (online))))& (((abstract: ("internet based"))& ((abstract: ("web-based"))& ((abstract: (webbased)))& ((abstract: (computerized)))& ((abstract: (computerised)))& ((abstract: ("internet-delivered"))& ((abstract: (online))))& (((Keywords: ("internet based"))& (((Keywords: ("web-based"))& (((Keywords: (webbased)))& (((Keywords: (computerized)))& (((Keywords: (computerised)))& (((Keywords: ("internet-delivered"))& (((Keywords: (online)))))) AND ((((((IndexTermsFilt: ("Cognitive Behavior Therapy"))& (((IndexTermsFilt: ("Acceptance and Commitment Therapy"))& (((IndexTermsFilt: ("Cognitive Processing Therapy"))& (((IndexTermsFilt: ("Prolonged Exposure Therapy"))))))& ((((((title: (cognitive NEAR/2 therap*))))& (((title: (cbt))))& (((abstract: (cognitive NEAR/2 therap*))))& (((abstract: (cbt))))& (((Keywords: (cognitive NEAR/2 therap*))))& (((Keywords: (cbt)))))) AND ((title: (depressi*))& (abstract: (depressi*))& ((Keywords: (depressi*))& (IndexTermsFilt: ("Major Depression"))& (IndexTermsFilt: ("Anaclitic Depression"))& (IndexTermsFilt: ("Dysthymic Disorder"))& (IndexTermsFilt: ("Endogenous Depression"))& (IndexTermsFilt: ("Late Life Depression"))& (IndexTermsFilt: ("Postpartum Depression"))& (IndexTermsFilt: ("Reactive Depression"))& (IndexTermsFilt: ("Recurrent Depression"))& (IndexTermsFilt: ("Treatment Resistant Depression"))& (IndexTermsFilt: ("Depression (Emotion)"))))& ((title: (ptsd)& title: ("post traumatic")& title: (posttraumatic*)& title: (pain*)& title: (eating)& title: (anore*)& title: (bulimi*)& title: (dementia*)& title: (alzheimer*)& title: (autis*)& title: (abuse*)) AND Methodology: Clinical Trial AND Peer-Reviewed Journals only AND Year: 2012 to 2023 Search Databases: APA PsycInfo, APA PsycArticles, APA PsycTests, APA PsycTherapy</p>	
#5	<p>(((((((IndexTermsFilt: ("Online Therapy"))& ((IndexTermsFilt: ("Digital Interventions"))& ((IndexTermsFilt: ("Computer Assisted Therapy"))))& (((title: ("internet therap*"))& ((title: ("online therap*"))& ((title: (icbt))& ((title: ("internet based therap*"))& ((title: ("web based therap*"))& ((title: ("webbased therap*"))& ((title: ("internet delivered therap*"))& ((title: ("guided self-help"))& ((title: ("online self-help"))& ((title: ("self-guided online"))& ((abstract: ("internet therap*"))& ((abstract: ("online therap*"))& ((abstract: (icbt))& ((abstract: ("internet based therap*"))& ((abstract: ("web based therap*"))& ((abstract: ("webbased therap*"))& ((abstract: ("internet delivered therap*"))& ((abstract: ("guided self-help"))& ((abstract: ("online self-help"))& ((abstract: ("self-guided online"))& (((Keywords: ("internet therap*"))& ((Keywords: ("online therap*"))& ((Keywords: (icbt))& ((Keywords: ("internet based therap*"))& ((Keywords: ("web based therap*"))& ((Keywords: ("webbased therap*"))& ((Keywords: ("internet delivered therap*"))& ((Keywords: ("guided self-help"))& ((Keywords: ("online self-help"))& ((Keywords: ("self-guided online"))))& ((((((title: ("internet based"))& ((title: ("web-based"))& (((title: (computerized)))& (((title: (computerised)))& (((title: ("internet-delivered"))& ((title: (online))))& (((abstract: ("internet based"))& ((abstract: ("web-based"))& ((abstract: (webbased)))& ((abstract: (computerized)))& ((abstract: (computerised)))& ((abstract: ("internet-delivered"))& ((abstract: (online))))& (((Keywords: ("internet based"))& (((Keywords: ("web-based"))& (((Keywords: (webbased)))& (((Keywords: (computerized)))& (((Keywords: (computerised)))& (((Keywords: ("internet-delivered"))& (((Keywords: (online)))))) AND ((((((IndexTermsFilt: ("Cognitive Behavior Therapy"))& (((IndexTermsFilt: ("Acceptance and Commitment Therapy"))& (((IndexTermsFilt: ("Cognitive Processing Therapy"))& (((IndexTermsFilt: ("Prolonged Exposure Therapy"))))))& ((((((title: (cognitive NEAR/2 therap*))))& (((title: (cbt))))& (((abstract: (cognitive NEAR/2</p>	175

	<p>therap*))))))& (((((abstract: (cbt))))))& (((((Keywords: (cognitive NEAR/2 therap*))))))& (((((Keywords: (cbt))))))& AD (((title: (depressi*)))& ((abstract: (depressi*)))& ((Keywords: (depressi*)))& ((IndexTermsFilt: ("Major Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Anaclitic Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Dysthymic Disorder")))& (IndexTermsFilt: ("Endogenous Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Late Life Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Postpartum Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Reactive Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Recurrent Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Treatment Resistant Depression"))& & (IndexTermsFilt: ("Depression (Emotion))))))& ((title: (ptsd)& title: ("post traumatic*"))& title: (posttraumatic*))& title: (pain*))& title: (eating))& title: (anore*))& title: (bulimi*))& title: (dementia*))& title: (alzheimer*))& title: (autis*))& title: (abuse*))& AD Methodology: Systematic Review& Meta Analysis& Metasynthesis AND Peer-Reviewed Journals only AND Year: 2012 to 2023 SearchDatabases: APA Psycho, APA Syc Articles, APA Syc Tests, APA Syc Therapy</p>	
#4	<p>((((((IndexTermsFilt: ("Online Therapy"))))& ((IndexTermsFilt: ("Digital Interventions"))))& ((IndexTermsFilt: ("Computer Assisted Therapy"))))& & (((title: ("internet therap*"))& (title: ("online therap*"))& (title: (icbt)))& (title: ("internet based therap*"))& (title: ("web based therap*"))& (title: ("webbased therap*"))& (title: ("internet delivered therap*"))& (title: ("guided self-help"))& (title: ("online self-help"))& & (title: ("self-guided online"))))OR (((abstract: ("internet therap*"))& (abstract: ("online therap*"))& (abstract: (icbt)))& (abstract: ("internet based therap*"))& (abstract: ("web based therap*"))& (abstract: ("webbased therap*"))& (abstract: ("internet delivered therap*"))& (abstract: ("guided self-help"))& (abstract: ("online self-help"))& (abstract: ("self-guided online"))))& (((Keywords: ("internet therap*"))& (Keywords: ("online therap*"))& (Keywords: (icbt)))& (Keywords: ("internet based therap*"))& (Keywords: ("web based therap*"))& (Keywords: ("webbased therap*"))& (Keywords: ("internet delivered therap*"))& (Keywords: ("guided self-help"))& (Keywords: ("online self-help"))& (Keywords: ("self-guided online"))))& (((title: ("internet based"))& (title: ("web-based"))& (title: (webbased)))& (title: (computerized)))& (title: (computerised)))& (title: ("internet-delivered"))& (title: (online)))& (((abstract: ("internet based"))& (abstract: ("web-based"))& (abstract: (webbased)))& (abstract: (computerized)))& (abstract: (computerised)))& (abstract: ("internet-delivered"))& (abstract: (online)))& (((Keywords: ("internet based"))& (Keywords: ("web-based"))& (Keywords: (webbased)))& (Keywords: (computerized)))& (Keywords: (computerised)))& (Keywords: ("internet-delivered"))& (Keywords: (online))))& AD (((((((IndexTermsFilt: ("Cognitive Behavior Therapy"))))& ((IndexTermsFilt: ("Acceptance and Commitment Therapy"))))& ((IndexTermsFilt: ("Cognitive Processing Therapy"))))& ((IndexTermsFilt: ("Prolonged Exposure Therapy"))))& (((title: (cognitive NEAR/2 therap*))))& (((title: (cbt))))& (((abstract: (cognitive NEAR/2 therap*))))& (((abstract: (cbt))))& (((Keywords: (cognitive NEAR/2 therap*))))& (((Keywords: (cbt))))))& AD (((title: (depressi*)))& (abstract: (depressi*)))& ((Keywords: (depressi*)))& ((IndexTermsFilt: ("Major Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Anaclitic Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Dysthymic Disorder")))& (IndexTermsFilt: ("Endogenous Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Late Life Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Postpartum Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Reactive Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Recurrent Depression")))& (IndexTermsFilt: ("Treatment Resistant Depression"))& & (IndexTermsFilt: ("Depression (Emotion))))& ((title: (ptsd)& title: ("post traumatic*"))& title: (posttraumatic*))& title: (pain*))& title: (eating))& title: (anore*))& title: (bulimi*))& title: (dementia*))& title: (alzheimer*))& title: (autis*))& title: (abuse*))& SearchDatabases: APA Psycho, APA Syc Articles, APA Syc Tests, APA Syc Therapy</p>	2303

<p>#3</p>	<p>(((IndexTermsFilt: ("Online Therapy"))& (IndexTermsFilt: ("Digital Interventions"))& (IndexTermsFilt: ("Computer Assisted Therapy"))& ((title: ("internet therap*"))& (title: ("online therap*"))& (title: (icbt))& (title: ("internet based therap*"))& (title: ("web based therap*"))& (title: ("webbased therap*"))& (title: ("internet delivered therap*"))& (title: ("guided self-help"))& (title: ("online self-help"))& (title: ("self-guided online"))& ((abstract: ("internet therap*"))& (abstract: ("online therap*"))& (abstract: (icbt))& (abstract: ("internet based therap*"))& (abstract: ("web based therap*"))& (abstract: ("webbased therap*"))& (abstract: ("internet delivered therap*"))& (abstract: ("guided self-help"))& (abstract: ("online self-help"))& (abstract: ("self-guided online"))& ((Keywords: ("internet therap*"))& (Keywords: ("online therap*"))& (Keywords: (icbt))& (Keywords: ("internet based therap*"))& (Keywords: ("web based therap*"))& (Keywords: ("web-based therap*"))& (Keywords: ("internet delivered therap*"))& (Keywords: ("guided self-help"))& (Keywords: ("online self-help"))& (Keywords: ("self-guided online"))& (((title: ("internet based"))& (title: ("web-based"))& (title: (webbased))& (title: (computerized))& (title: (computerised))& (title: ("internet-delivered"))& (title: (online))& ((abstract: ("internet based"))& (abstract: ("web-based"))& (abstract: (webbased))& (abstract: (computerized))& (abstract: (computerised))& (abstract: ("internet-delivered"))& (abstract: (online))& ((Keywords: ("internet based"))& (Keywords: ("web-based"))& (Keywords: (webbased))& (Keywords: (computerized))& (Keywords: (computerised))& (Keywords: ("internet-delivered"))& (Keywords: (online))& AD (((IndexTermsFilt: ("Cognitive Behavior Therapy"))& ((IndexTermsFilt: ("Acceptance and Commitment Therapy"))& ((IndexTermsFilt: ("Cognitive Processing Therapy"))& ((IndexTermsFilt: ("Prolonged Exposure Therapy"))& (((title: (cognitive NEAR/2 therap*))))& ((title: (cbt))))& ((abstract: (cognitive NEAR/2 therap*))))& ((abstract: (cbt))))& ((Keywords: (cognitive NEAR/2 therap*))))& ((Keywords: (cbt))))& AD ((title: (depressi*))& (abstract: (depressi*))& (Keywords: (depressi*)))& (IndexTermsFilt: ("Major Depression"))& IndexTermsFilt: ("Anaclitic Depression"))& IndexTermsFilt: ("Dysthymic Disorder"))& IndexTermsFilt: ("Endogenous Depression"))& IndexTermsFilt: ("Late Life Depression"))& IndexTermsFilt: ("Postpartum Depression"))& IndexTermsFilt: ("Reactive Depression"))& IndexTermsFilt: ("Recurrent Depression"))& IndexTermsFilt: ("Treatment Resistant Depression"))& IndexTermsFilt: ("Depression (Emotion)"))</p> <p>Search Databases: APA PsychInfo, APA PsycArticles, APA PsycTests, APA PsycTherapy</p>	<p>2483</p>
<p>#2</p>	<p>Title: depressi* OR Abstract: depressi* OR Keywords: depressi* OR Index Terms: {Major Depression} OR {Anaclitic Depression} OR {Dysthymic Disorder} OR {Endogenous Depression} OR {Late Life Depression} OR {Postpartum Depression} OR {Reactive Depression} OR {Recurrent Depression} OR {Treatment Resistant Depression} OR {Depression (Emotion)}</p> <p>Search Databases: APA PsychInfo, APA PsycArticles, APA PsycTests, APA PsycTherapy</p>	<p>345810</p>
<p>#1</p>	<p>((IndexTermsFilt: ("Online Therapy"))& IndexTermsFilt: ("Digital Interventions"))& IndexTermsFilt: ("Computer Assisted Therapy"))& ((title: ("internet therap*"))& title: ("online therap*"))& title: (icbt)& title: ("internet based therap*"))& title: ("web based therap*"))& title: ("web-based therap*"))& title: ("internet delivered therap*"))& title: ("guided self-help"))& title: ("online self-help"))& title: ("self-guided online"))& (abstract: ("internet therap*"))& abstract: ("online therap*"))& abstract: (icbt)& abstract: ("internet based therap*"))& abstract: ("web based therap*"))& abstract: ("webbased therap*"))& abstract: ("internet delivered therap*"))& abstract: ("guided self-help"))& abstract: ("online self-help"))& abstract: ("self-guided online"))& (Keywords: ("internet therap*"))& Keywords: ("online therap*"))& Keywords: (icbt)& Keywords: ("internet based therap*"))& Keywords: ("web based therap*"))& Keywords: ("webbased therap*"))& Keywords: ("internet delivered therap*"))& Keywords: ("guided self-help"))& Keywords: ("online self-</p>	<p>8985</p>

	<p>help"))& (Keywords: ("self-guided online"))& (((title: ("internet based"))& (title: ("web-based"))& (title: (webbased))& (title: (computerized))& (title: (computerised))& (title: ("internet-delivered"))& (title: (online))& ((abstract: ("internet based"))& (abstract: ("web-based"))& (abstract: (webbased))& (abstract: (computerized))& (abstract: (computerised))& (abstract: ("internet-delivered"))& (abstract: (online))& ((Keywords: ("internet based"))& (Keywords: ("web-based"))& (Keywords: (webbased))& (Keywords: (computerized))& (Keywords: (computerised))& (Keywords: ("internet-delivered"))& (Keywords: (online)))))) AND (((IndexTermsFilt: ("Cognitive Behavior Therapy"))& ((IndexTermsFilt: ("Acceptance and Commitment Therapy"))& ((IndexTermsFilt: ("Cognitive Processing Therapy"))& ((IndexTermsFilt: ("Prolonged Exposure Therapy"))))& (((title: (cognitive NEAR/2 therap*)))& ((title: (cbt)))& ((abstract: (cognitive NEAR/2 therap*)))& ((abstract: (cbt)))& (((Keywords: (cognitive NEAR/2 therap*)))& ((Keywords: (cbt))))))</p> <p>SearchDatabases : APAPsycho, APAPsychArticles, APAPsychTests, APAPsyTherapy</p>	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

CINAHL with Full Text

#	Query	Limiters/ Expander	Results
S25	s23 NOT s24		498
S24	TI Systematic Review* OR metaanaly* OR meta-analy*		138,874
S23	S19 AND S22		557
S22	PT Randomized Controlled Trial OR (TX (((random* or control#ed or crossover or cross-over or blind* or mask*) N3 (trial* or study or studies or analy*) or rct)) OR (TX (placebo* or single-blind* or double-blind* or triple-blind* or ((single or double or triple) N1 (blind* or mask*)))		542,472
S21	S19 AND S20		194
S20	(PT (Systematic Review or Meta Analysis)) OR (TX (((systematic or method*) N3 (review* or overview* or study or studies or search* or approach*)) or meta analy* or meta-analy* or metaanaly*)) OR ((pooled N1 (data or analys*))) OR (AB (pubmed or medline or embase or cochrane or "web of science" or psycinfo or psychinfo or scopus))		685,970
S19	s16 NOT s17	Limiters - Published Date: 20120101-20231231; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	951
S18	s16 NOT s17		1,194
S17	((MH "Adolescence+") OR (MH "Child+")) NOT (MH "Adult+")		683,727
S16	s14 NOT s15		1,281
S15	TI ptsd OR post traumatic* OR posttraumatic* OR pain* OR eating OR anore* OR bulimi* OR demen-tia* OR alzheimer* OR autism* OR abuse*		754,740
S14	S10 AND S13		1,569
S13	S11 OR S12		213,644
S12	depressi*		213,570
S11	(MH "Depression+")		133,357
S10	S7 OR S8 OR S9		8,875

S9	internet therap* OR online therap* OR icbt OR internet based therap* OR web based therap* OR webbased therap* OR internet delivered therap* OR "guided self-help" OR "online self-help" OR "self-guided online"		1,055
S8	(MH "Therapy, Computer Assisted")		5,545
S7	S3 AND S6		3,162
S6	S4 OR S5		283,335
S5	"internet based" OR "web-based" OR webbased OR computeri?ed OR "internet-delivered" OR online		152,658
S4	(MH "Internet+")		168,314
S3	S1 OR S2		36,497
S2	cognitive N2 therap* OR CBT		29,062
S1	(MH "Cognitive Therapy+")		28,896

12.4 Søgeresultater

Indsæt evt. søgeresultater (som titel-liste). Er der omfattende litteratur henvises der til, at virksomheden gives adgang til Covidence.

© Behandlingsrådet, 2023.

Udgivelsen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

www.behandlingsraadet.dk www.behandlingsraadet.dk

Niels Jernes Vej 6a, 9220 Aalborg Ø

Versionsnummer: 1.0

Sprog: Dansk

Udgivet af Behandlingsrådet, d. DD. MM AAAA

Pitch til Behandlingsrådet vedrørende behandling af distale håndledsfrakturer hos ældre over 65 år.

<p>Navn på rådsmedlem og eventuelle kontaktpersoner</p> <p>Pitchet er udarbejdet af sekretariatet.</p>
<p>Baggrund/problemanalyse</p> <p>Distale håndledsfrakturer, nærmere bestemt radiusfrakturer, er en af de hyppigste frakturer, der behandles i Danmark med en forekomst på ca. 15.000 brud om året (sundhed.dk). Distale håndledsfrakturer er særligt hyppig hos ældre over 65 år, og udgør ca. 1/3 af alle brud hos denne patientgruppe. Mens der er tilkommet flere studier, der undersøger den kliniske effekt af forskellige behandlingsalternativer, er det ikke endeligt klarlagt, hvad der er den optimale behandling af distale radiusfrakturer hos ældre. Ny evidens tyder det på, at den kliniske effekt af kirurgisk behandling og konservativ behandling er sammenlignelige efter 1 år ift. effektmål som grebsstyrke, livskvalitet mm. På trods af at evidens ikke understøtter kirurgisk behandling frem for konservativ behandling hos patientgruppen, berettes der om en stigning i antallet af operationer af distale håndledsfrakturer, som kan være forbundet med et større ressourceforbrug end konservativ behandling.</p> <p>Der lægges derfor op til at undersøge forskelle i den kliniske effekt og omkostningseffektivitet mellem kirurgisk og konservativ behandling af distale radius frakturer hos ældre over 65 år, samt eventuelle patientforhold og organisatoriske implikationer som kan have betydning for valg af behandling.</p>
<p>Kort beskrivelse af den formodede kerneeffekt</p> <p>Det forventes at være et ressourcebesparende initiativ at anvende konservativ behandling af distale radiusfrakturer hos ældre over 65 år, hvis den kliniske effekt heraf er sammenlignelig med kirurgisk behandling.</p>
<p>Beskrivelse af komparator (Eksisterende alternativ til interventionen)</p> <p>Den operative behandlingsstrategi ved distale radiusfrakturer omfatter flere operationsmetoder. De tre hyppigste metoder udgøres af K-tråds osteosyntese (Kapandji eller Willenegger metode), bridging ekstern fiksatoren evt. suppleret med K-tråde samt åben reposition og intern fiksatoren med volar vinkelstabil skinne.</p>
<p>Vurdering af nuværende evidensgrundlag (Kvantitet af evidens, ikke kvalitet heraf)</p> <p>Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje for behandling af håndledsnære brud er senest opdateret i 2014, og er ikke længere gældende, da den vurderes forældet i 2023. Desuden er retningslinjen udarbejdet på et spinkelt evidensgrundlag, hvilket resulterer i, at anbefalinger er angivet som "Svage" eller som "God praksis". Internationale HTA-rapporter på området er baseret på litteratursøgninger fra senest 2016.</p> <p>På baggrund af en indledende litteratursøgning på håndledsnære frakturer, er der identificeret 336 reviews og 1012 randomiserede kontrollerede studier, som er udgivet siden 2013. I denne søgning er der inkluderet voksne patienter i alle aldersgrupper.</p>



Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser

2023/ vers. 2.0

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
5.3.1	Vægtning af effektmål	10
5.3.2	Mindste klinisk relevante forskel	10
5.3.3	Evidensgrundlag	11
5.3.4	Diagnostiske interventioner.....	11
5.4	Patientperspektivet.....	11
5.4.1	Udvælgelse af fokusområder	11
5.4.1	Valg af metodik	12
5.5	Organisatoriske implikationer.....	12
5.5.1	Udvælgelse af fokusområder	13
5.5.2	Valg af metodik	13
5.6	Sundhedsøkonomi	14
5.6.1	Evidensgrundlag	15
5.6.2	Tidshorisont.....	15
5.6.3	Analysemetode	15
5.6.4	Komparator	16
5.6.5	Anvendelse af sundhedsøkonomiske modeller	16
5.6.6	Diskontering	17
5.6.7	Perspektiv og omkostningsopgørelse	17
5.6.8	Følsomhedsanalyser.....	17
5.6.9	Budgetkonsekvensanalyse	17
5.7	Evidensgrundlag.....	18
5.7.1	Litteratursøgning	18
5.7.2	Indsamling af empiri	20
6	Analyserapport.....	22
6.1	Introduktion.....	22
6.2	Klinisk effekt og sikkerhed.....	22
6.2.1	Studiekarakteristika	22
6.2.2	Analyse af Klinisk effekt og sikkerhed.....	23
6.3	Patientperspektivet.....	25
6.3.1	Karakteristika af datagrundlaget	25
6.3.2	Analyse af Patientperspektivet.....	25
6.4	Organisatoriske implikationer.....	26
6.4.1	Karakteristika af datagrundlaget	26
6.4.2	Analyse af Organisatoriske implikationer	26
6.5	Sundhedsøkonomi	27
6.5.1	Karakteristika af datagrundlaget	27
6.5.2	Præsentation af resultater.....	27
6.6	Fagudvalgets afsluttende vurdering og sammenfatning	28
6.6.1	Vurdering af evidenskvalitet.....	28
6.6.2	Opsummering af fund inden for de fire perspektiver.....	30
7	Referencer.....	31
8	Versionslog.....	33

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, analysespecifikationskabelon, 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.

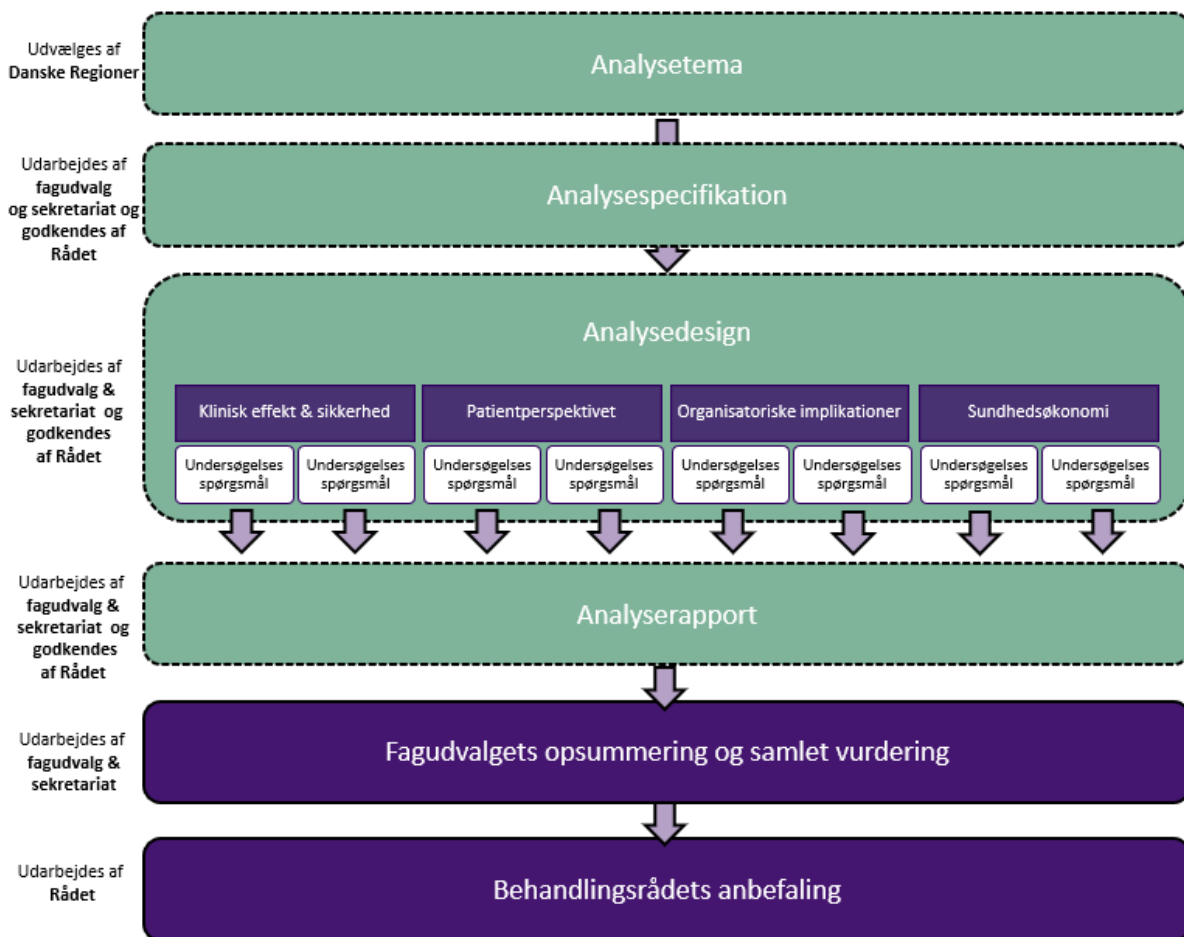
'Sundhedsteknologi' bruges i de større analyser og i evalueringer som samlebetegnelse for medicinsk udstyr, diagnostik, behandling, genoptræning, forebyggelse og organisations- og samarbejdsformer, der indgår i leveringen af sundhedsydelser. I Behandlingsrådets større analyser bruges termen 'alternativer' 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)*). Et 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 analysespecifikation med udgangspunkt i det analyse-tema, som Danske Regioners bestyrelse udvælger. Analyzespecifikationen bliver udarbejdet i Behandlingsrådets 'skabelon for analysespecifikation' 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 analysespecifikationen.

Foruden et overblik over, hvad alternativerne indebærer og hvad sammenligningsgrundlaget er mv., vil analysespecifikationen 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 analysespecifikationen 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 analysespecifikation, henvises til Behandlingsrådets proceshåndbog kapitel 7 som fremgår af [Behandlingsrådets hjemmeside](#).

5 Analysedesign

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

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

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

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

Tabel 1 giver et overblik over analysedesignets væsentligste bestanddele.

Tabel 1 – Analysedesignet bestanddele. Tabellen giver en oversigt over de væsentligste afsnit i analysedesignet. Under de enkelte afsnit udfoldes hvordan bestanddele håndteres i udarbejdelsen af et analysedesign.

Analysedesignets bestanddele	Afsnit
Baggrundsinformation om alternativernes anvendelsesområde, herunder fagudvalgets vurdering af størrelsen på patient- eller målpopulationen (information om prævalens og/eller incidens) samt væsentlige karakteristika vedrørende alternativerne.	5.1
Analysespørgsmål og tilhørende angivelse af population, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO)	5.2
Angivelse af hvordan Klinisk effekt og sikkerhed bør afdækkes	5.3
Angivelse af hvordan Patientperspektivet bør afdækkes	5.4
Angivelse af hvordan Organisatoriske implikationer bør afdækkes	5.5
Angivelse af hvordan den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen bør udarbejdes.	5.6
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 alternativene, der er genstand for den større analyse.

Det kan ydermere også være relevant at specificere den setting hvori alternativene 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. Det vil ofte være relevant at sammenligne en række interventioner indbyrdes, hvormed de udgør hindens komparatorer.

Effekt mål (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

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.

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.

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 alternativene 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 alternativene 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 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.

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

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

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.

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

⁶ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

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 Udvælgelse 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 arbejdsgange 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 alternativerne 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 ydermere fremsætte specifikke krav til den sundhedsøkonomiske analyse, såsom anvendt tidshorizont, effektmål, analysetype, følsomhedsanalyser, mv. Disse krav betinges af den større analyses alternativer og kan have betydning for omfanget af den sundhedsøkonomiske analyse. Det kan ydermere være relevant at lade bestemte elementer af det sundhedsøkonomiske analysedesign være betingede af resultaterne for de øvrige 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, tidshorizont, 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 behov 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 flere repræsentative sundhedsøkonomiske modeller. Se også det tekniske bilag vedrørende sundhedsøkonomisk modellering.

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).

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].

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 markedsøptag af alternativerne samt

prævalens, incidens og andre relevante forhold (f.eks. pukkelafvikling) 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.

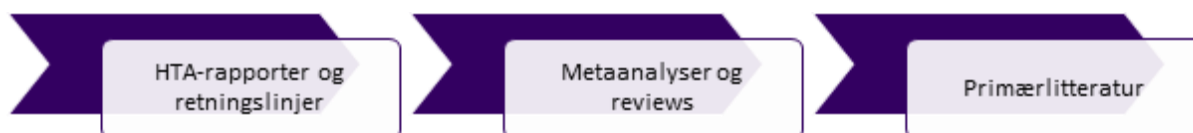
5.7.1 Litteratursøgning

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 fuldtæst. 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 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

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

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].

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

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

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

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.

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
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 definatoriske 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].

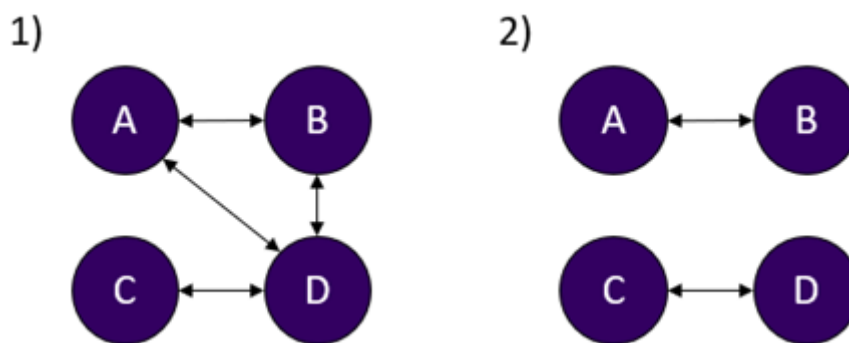
6.2.2.2 Direkte sammenligninger

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-konsekvensanalysen, 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 tidshorizont, 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 tidshorizont, 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.

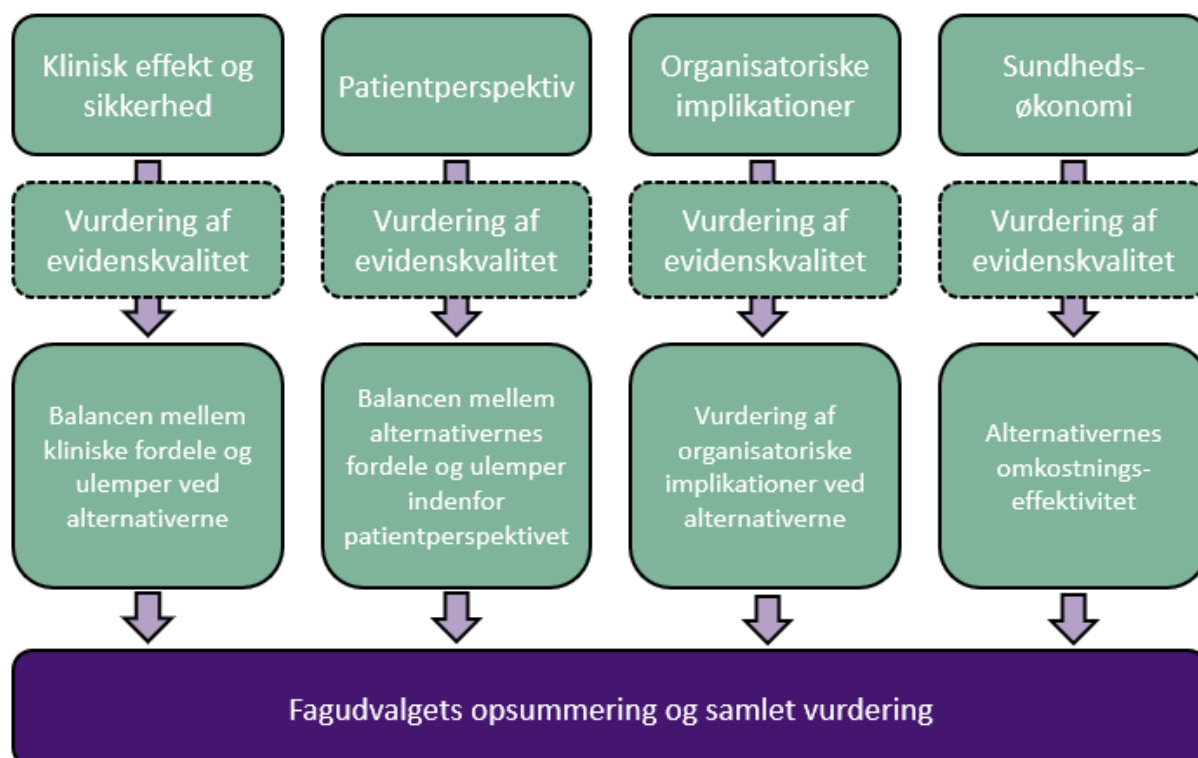
Der henvises til Behandlingsrådets tekniske bilag vedr. bl.a. 'Sundhedsøkonomisk modellering', 'Præsentation af resultater ved mere end to alternativer' og 'Følsomhedsanalyse for vejledning i præsentation af sundhedsøkonomiske analyser'.

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.

Sekundær kilder	Evidensgrundlag	Værktøjer til kvalitetsvurdering	
	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]	
Primærlitteratur	Evidensgrundlag	Risk of bias	Evidenskvalitet
	Randomiserede studier	RoB version 2 (Cochrane Risk of Bias tool version 2) [19]	GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [6]
	Observationelle studier af in-terventioner	ROBINS-I (Risk of Bias In Non-randomized Studies of interventions) [20]	
	Studier af diagnostisk præcision	QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) [21]	
Evidensgrundlag	Metodisk kvalitet	Kvalitet af kvalitativ evidens syntese	
Kvalitative studier	CASP (Critical Appraisal Skills Programme) qualitative studies checklist [22]	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, André A, Ament A, Banta D, Buxton M, et al. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations:consensus on health economic criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005 [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**