

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Health Technology Assessment

Metode- og procesvejledning



© Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, 2026

Udgiver
Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut
Hedeager 3
8200 Aarhus N

www.sundk.dk

Version 1.0
Versionsdato: 14.04.2026

Indholdet kan frit citeres med tydelig kildeangivelse

Indhold

Forkortelser	4
1 Om metode- og procesvejledningen	5
2 Introduktion	6
3 Procesvejledning	8
3.1 Fagudvalg	8
3.1.1 Nedsættelse af fagudvalg	8
3.1.2 Habilitet	9
3.2 Proces for udarbejdelse af HTA og kommenteret HTA	9
3.2.1 HTA-spørgsmål og PICO/PIROT-specifikation	9
3.2.2 Proces for udarbejdelse af HTA	13
3.2.3 Proces for udarbejdelse af kommenteret HTA	17
3.3 Rådets anbefaling og rådgivning	19
3.4 Implementering	19
3.5 Transparens og offentlighed	20
4 Metodevejledning i HTA	21
4.1 HTA-protokol	21
4.1.1 Baggrund	21
4.1.2 HTA-specifikation	22
4.1.3 Perspektiver til belysning	22
4.1.4 Undersøgelsesspørgsmål	24
4.2 Udarbejdelse af HTA	25
4.2.1 Evidensgrundlag	25
4.2.2 Klinisk effekt og sikkerhed	32
4.2.3 Patient, borger og pårørende	40
4.2.4 Organisation og implementering	42
4.2.5 Sundhedsøkonomi	45
5 Metodevejledning i kommenteret HTA	46
5.1 Evidensgrundlag	46
5.2 Rammesætning og udarbejdelse	46
5.2.1 HTA-spørgsmål og PICO-/PIROT-specifikation	47
5.2.2 Klinisk effekt og sikkerhed	48
5.2.3 Patient, borger og pårørende	48
5.2.4 Organisation og implementering	49
5.2.5 Sundhedsøkonomi	49
5.2.6 Opsummeringer og samlede vurderinger	50
6 Referencer	51
7 Versionslogbog	53

Forkortelser

Tabel 1 – Forkortelser.

Forkortelse	Ordforklaring
AGREE-II	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument 2</i> (værktøj til evidenskvalitetsvurdering af guidelines og eksisterende HTA-rapporter)
AMSTAR-2	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> (værktøj til evidenskvalitetsvurdering af systematiske oversigtsartikler)
AXIS	<i>Appraisal tool for Cross-sectional studies</i> (værktøj til vurdering af den metodiske kvalitet i tværsnitsstudier)
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme qualitative studies checklist</i> (værktøj til vurdering af den metodiske kvalitet i kvalitative studier)
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (værktøj til vurdering af tiltroen til evidens i systematiske oversigtsartikler og evidenssyntese)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i> (sundhedsteknologivurdering)
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i> (værktøj til vurdering af den metodiske kvalitet i <i>mixed methods</i> -studier)
NMA	Netværksmetaanalyse
PICO	<i>Population, intervention, comparator, outcome(s)</i>
PIROT	<i>Population, Index test, Reference standard, Outcomes and Target condition</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PRO	<i>Patient-Reported Outcomes</i>
QUADAS-2	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2</i> (værktøj til vurdering af risiko for bias i studier af diagnostisk præcision)
RCT	<i>Randomised Controlled Trial</i> (Randomiseret kontrolleret studie)
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i> (værktøj til vurdering af risiko for bias i observationelle studier)
RoB-2	<i>Cochrane Risk of Bias tool version 2</i> (værktøj til vurdering af risiko for bias i randomiserede studier)
SoC	<i>Standard of Care</i> (Standardbehandling. En behandlingsstrategi, som der efter konsensus tilbydes patienterne som standard. SoC kan betyde forskellige ting i forskellige sundhedssystemer, hvorfor det ofte vil være relevant eksplicit at angive, hvad SoC indeholder)
SundK	Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

1 Om metode- og procesvejledningen

Denne metode- og procesvejledning beskriver processer og de metodiske tilgange, der anvendes i forbindelse med udarbejdelsen af *health technology assessment* (HTA) og kommenteret HTA i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut (SundK). Vejledningen udgør referencestandarden for HTA og kommenteret HTA i SundK.

Metode- og procesvejledningen er primært rettet mod medarbejdere i SundK. Den er skrevet med henblik på at sikre ensartet tilgang udarbejdelsen af HTA og kommenteret HTA, samt at sikre transparens og synlighed om anvendte og udvikling i metoderne over for eksterne samarbejdspartnere og andre interesserede parter.

Metode- og procesvejledningen fokuserer primært på processerne for og metoderne, der anvendes i udarbejdelsen af HTA'er og kommenterede HTA'er. Forudgående processer, der leder op til igangsættelsen af HTA'er og kommenterede HTA'er, er kun beskrevet i begrænset omfang. For yderligere information om hvordan HTA'er og kommenterede HTA'er igangsættes, henvises til SundKs hjemmeside.

Procesvejledningen (afsnit 3) beskriver de overordnede processer for udarbejdelse af hhv. HTA og kommenteret HTA i SundK, herunder bl.a. samarbejdet mellem fagudvalg og SundK, samt SundK Rådets udarbejdelse af anbefalinger og rådgivning på baggrund af HTA og kommenteret HTA. Procesvejledningen præsenterer også fællesrammer for udarbejdelsen af HTA og kommenteret HTA, som rammesætter begge typer af HTA, herunder anvendelsen af HTA-spørgsmål og PICO/PIROT-specifikation (se afsnit 3.2.1).

Metodevejledningerne for HTA og kommenteret HTA findes i hhv. afsnit 4 og 5.

Metode- og procesvejledningen for HTA skal ses i sammenhæng med andre dokumenter, der vedrører udarbejdelsen af HTA og kommenteret HTA, herunder skabelonerne for HTA-protokol og -rapporter, samt SundKs metodevejledning i sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalyse. Disse dokumenter anvendes i sammenhæng til at strukturere arbejdet med og afrapporteringen af HTA'er og kommenterede HTA'er.

Der er i udarbejdelsen af dokumentet hentet inspiration i bl.a. Behandlingsrådets metodevejledning for større analyser, Sundhedsstyrelsens håndbog for Medicinsk Teknologivurdering (1), Medicinrådets metodehåndbøger til vurdering af nye lægemidler og behandlingsvejledninger (2, 3), Sundhedsstyrelsens Håndbog for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer (4), EU's forordning om *Health Technology Assessment*, herunder metodiske dokumenter, og relevante metodehåndbøger for en række udenlandske institutioner, som udarbejder HTA'er, herunder *Norwegian Institute of Public Health's* metodehåndbog for evaluering af enkeltteknologier (5).

SundK har udarbejdet metode- og procesvejledningen med afsæt i kommissorium for Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Metode- og procesvejledningen vil løbende blive revideret med afsæt i erfaringer fra udarbejdelsen af HTA og kommenteret HTA i SundK.

Proces- og metodevejledningen versionsstyres via en versionslogbog (se afsnit 7).

2 Introduktion

HTA er en formaliseret, tværfaglig og systematisk vurdering af interventioners – herunder sundhedsteknologiers – værdi sammenlignet med eksisterende alternativer, som anvendes i sundhedsvæsenet. I HTA anvendes eksplicite og transparente metoder til at vurdere værdien af interventioner ved at analysere deres konsekvenser inden for en række områder, f.eks. kliniske, økonomiske, organisatoriske, og samfundsmæssige konsekvenser.

Formålet med HTA er at understøtte velinformeret og gennemsigtig beslutningstagning om anvendelse, udbredelse og eventuel udfasning af interventioner på et evidensbaseret og systematisk indhentet grundlag. HTA bidrager til, at sundhedsvæsenets ressourcer anvendes effektivt og med størst mulig sundhedsmæssig gevinst for patienterne. HTA kan dermed understøtte evidensbaseret prioritering i sundhedsvæsenet, hvor indsigt i interventioners implikationer for sundhedsvæsenet og patienternes sundhed ønskes belyst forud for prioritering.

Det er relevant for sundhedsvæsenet, at der udarbejdes HTA i SundK i de situationer, hvor det er uklart hvilke(n) sundhedsydelse(r), man skal tilbyde en defineret patientgruppe indenfor et område, hvor der er flere mulige interventioner at vælge imellem, og hvor hensigtsmæssig fordeling af sundhedsvæsenets ressourcer spiller en rolle.

HTA i SundK udarbejdes bl.a. med henblik på at understøtte SundK Rådets anbefalinger og rådgivning i relation til de problemstillinger, som de konkrete HTA'er belyser. Rådet formulerer sine anbefalinger og rådgivning med henblik på national implementering af disse og vil ofte indeholde nuancerede informationer, f.eks. opmærksomhedspunkter for implementering, anvendelse og eventuelle særlige, lokale forhold der taler enten for eller imod anvendelsen af de interventioner, som HTA'en vedrører.

I henhold til kommissoriet for SundK skal HTA'er udarbejdet i SundK have et særligt fokus på at identificere *behandlingsformer, herunder sundhedsteknologier, der kan frigøre arbejdskraft og ressourcer*, samt på at identificere og *fjerne behandlinger, der ikke giver tilstrækkelig værdi for patienten*. Dette skal understøtte et overordnet mål om at sikre mere sundhed for pengene i sundhedsvæsenet.

Genstandsfeltet for SundK's HTA'er er bredt. HTA'erne kan vedrøre anvendelse, udbredelse eller udfasning af patientnære interventioner, dvs. interventioner der anvendes af eller i den direkte kontakt med patienter, såsom behandlinger, diagnostik, genoptræning, forebyggelse, organisations- og samarbejdsformer, samt medicinsk udstyr¹, som indgår i leveringen af sundhedsydelser. SundK udarbejder således ikke HTA'er vedr. interventioner, der understøtter administration, teknik, rengøring, mv. inden for sundhedsvæsenet. SundK udarbejder ligeledes eksplicit ikke HTA'er vedrørende anvendelse af medicin samt andre interventioner, hvis hovedvirkning fremkaldes af farmakologisk, immunologisk eller metabolisk vej.

HTA i SundK repræsenterer en tværfaglig, systematisk og evidensbaseret vurdering af problemstillinger, hvor kliniske, sundhedsøkonomiske, organisatoriske og patientrelaterede perspektiver kan integreres i en samlet analyse. Grundet det brede genstandsfelt, vil evidensgrundlag

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

og metodiske tilgange variere, afhængigt af hvilke problemstillinger, der belyses. Omfanget af HTA'en tilrettes i relation til den konkrete problemstilling, som undersøges i HTA'en.

HTA'er i SundK inkluderer 'HTA' og 'kommenteret HTA'.

HTA referer til et vidensprodukt, der konstrueres som en original analyse i SundK med anvendelse af de metoder, der beskrives i metodevejledningen for HTA (afsnit 4). Når der i det øvrige dokument skrives 'HTA', refereres der til HTA udarbejdet i SundK.

Kommenteret HTA refererer til et vidensprodukt, hvor SundK kommenterer på en international HTA med henblik på at vurdere dets anvendelighed som prioriteringsgrundlag i dansk kontekst. Kommenteret HTA udarbejdes iht. metodevejledningen for kommenteret HTA (afsnit 5).

3 Procesvejledning

Procesvejledningen beskriver arbejdsgangene forbundet med udarbejdelsen af HTA og kommenteret HTA i SundK. Processerne for udarbejdelse af HTA og kommenteret HTA centrerer om de metodiske tilgange, der er beskrevet i metodevejledningen for udarbejdelsen af hhv. HTA og kommenteret HTA i afsnit 4 og 5. I procesbeskrivelserne er det implicit, at den beskrevne metodik for de to typer HTA i videst muligt omfang bliver fulgt.

HTA og kommenteret HTA udarbejdes i samarbejde mellem et fagudvalg og en projektgruppe fra SundK. Der nedsættes fagudvalg og projektgrupper for hver HTA og kommenteret HTA, der igangsættes. Fagudvalget bidrager med ekspertviden inden for den kliniske problemstilling, som HTA'en eller den kommenterede HTA vedrører, mens projektgruppen bidrager med kompetencer inden for den metodiske fremgangsmåde, der anvendes i udarbejdelsen af HTA'er og kommenterede HTA'er i regi af SundK.

3.1 Fagudvalg

Jf. SundKs kommissorium skal Rådet nedsætte fagudvalg i forbindelse med udarbejdelsen af større vurderinger af behandlingsformer, herunder HTA og kommenteret HTA. Det er fagudvalgenes opgave at bidrage til den faglige og patientorienterede vurdering af interventioner. Fagudvalget udarbejder også, som en del af en HTA/kommenteret HTA, en faglig evaluering af beslutningsgrundlaget, som Rådet udarbejder sin anbefaling eller rådgivning på baggrund af.

3.1.1 Nedsættelse af fagudvalg

Efter igangsættelse af en HTA eller kommenteret HTA, etableres fagudvalget for den pågældende HTA eller kommenterede HTA. SundK Rådet udpeger forpersonen for fagudvalget efter indstilling fra relevante faglige selskaber. I tilfælde hvor de faglige selskaber ikke kan udpege en forperson, videresendes forespørgslen til regionerne. Rådet kan samtidig beslutte hvilke faglige kompetencer, der skal repræsenteres i fagudvalget, og hvem der skal udpege disse. Fagudvalget sammensættes med afsæt i den konkrete problemstilling, som HTA'en eller den kommenterede HTA vedrører, så det nedsatte fagudvalg har de nødvendige kompetencer til at gennemføre HTA'en/den kommenterede HTA. Der skal som hovedregel udpeges mindst én patientrepræsentant til hvert fagudvalg. Dertil skal der udpeges en kommunal repræsentant og en repræsentant fra almen praksis, hvis fagudvalgets opgaver har relevans på tværs af sektorer. For at opnå en synergi på tværs af Institutet, lader Rådet det indgå i deres overvejelse, om faglig ekspertise fra eksisterende udvalg mv. i SundK kan benyttes.

Fagudvalgets forperson og medlemmer udpeges samtidigt. I nogle tilfælde vil det dog være nødvendigt først at udpege forpersonen, hvorefter vedkommende kan bidrage til at identificere de øvrige kompetencer, der skal være til stede i fagudvalget, for at HTA'en eller den kommenterede HTA kan gennemføres.

Projektgruppen ved SundK varetager selve nedsættelsen af fagudvalget. Projektgruppen kan rådføre sig hos kliniske eksperter, personer med teknisk kendskab til de undersøgte interventioner, f.eks. personer med særligt indgående teknisk viden eller relevant viden om anvendelse, organisation og implementering af interventionerne.

Med udgangspunkt i SundKs standardkommissorium for fagudvalg beskrives de overordnede rammer for fagudvalgets arbejde samt sammensætningen af det konkrete fagudvalg. Kommissoriet offentliggøres på SundKs hjemmeside sammen med navnene på fagudvalgsmedlemmerne.

Fagudvalgets eventuelle patientrepræsentanter vil forud for første møde i fagudvalget få en generel introduktion til og vejledning i arbejdet i et fagudvalg for HTA/kommenteret HTA i SundK. Herudover vil der også være en introduktion i forhold til det specifikke arbejde, som patientrepræsentanterne skal deltage i, i det pågældende fagudvalg. Forpersonen for fagudvalget vil tilsvarende blive introduceret til sit arbejde i fagudvalget, herunder involvering af patientrepræsentanter i fagudvalgets arbejde. Det tilstræbes, at der i fagudvalget er patientrepræsentation med fokus på patientpopulationen som hele, f.eks. gennem en professionel patientrepræsentant, og det individuelle, erfaringsbaserede perspektiv, f.eks. gennem deltagelse fra en patient med relation til genstandsfeltet for den konkrete HTA/kommenterede HTA.

Fagudvalgene er i udgangspunktet midlertidige og nedsættes i forbindelse med den konkrete HTA/kommenterede HTA. Når Rådet har udarbejdet sin anbefaling eller rådgivning med afsæt i den enkelte HTA eller kommenterede HTA, lukkes fagudvalget ned. Der kan dog være særlige situationer, hvor et fagudvalg kan blive reaktiveret efter afslutningen af den HTA eller kommenterede HTA, som fagudvalget har været med til udarbejde. Det kan f.eks. være tilfældet for kommenteret HTA, hvis Rådet vurderer, at der er behov for yderligere analyser, som ikke er indeholdt i den kommenterede HTA, førend det kan formulere en anbefaling eller rådgivning, eller hvis der inden for en overskuelig tidsperiode identificeres yderligere evidens, som forventes at kunne ændre Rådets anbefaling eller rådgivning.

3.1.2 Habilitet

Generelt gælder det for alle personer, der er involveret i udarbejdelsen af HTA og kommenteret HTA, at de skal leve op til SundKs habilitetspolitik, og at de derfor skal afgive oplysninger om deres habilitet. Medlemmer af fagudvalg skal dog ikke løbende indsende habilitetserklæringer.

Oplysningerne vedr. fagudvalgsmedlemmers habilitet bliver offentliggjort på SundKs hjemmeside. SundKs habilitetspolitik er godkendt af Rådet og fremgår af SundKs hjemmeside.

3.2 Proces for udarbejdelse af HTA og kommenteret HTA

Processen for udarbejdelse af HTA og kommenteret HTA består af tre overordnede faser:

1. Forslagsfase
2. Analysefase
3. Implementeringsfase

Forslagsfasen og analysefasen adskiller sig i udarbejdelse af HTA og kommenteret HTA og beskrives derfor særskilt i hhv. afsnit 3.2.2 og 3.2.3. Implementeringsfasen, som er ens for de to typer HTA, beskrives i afsnit 3.4.

Fælles for de to typer af HTA er, at de rammesættes ved hjælp af et HTA-spørgsmål og en PICO-/PIROT-specifikation.

3.2.1 HTA-spørgsmål og PICO/PIROT-specifikation

Desuagtet om der er tale om en HTA eller en kommenteret HTA, anvendes HTA-spørgsmål og PICO-/PIROT-specifikation (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes/Population, Index test, Reference standard, Outcomes and Target*) til at italesætte og rammesætte HTA'en eller den kommenterede HTA. HTA-spørgsmålet afspejler den overordnede problemstilling, som HTA'en forventes at belyse.

For kommenteret HTA anvendes det HTA-spørgsmål og den PICO-/PIROT-specifikation, der er defineret i den foreliggende HTA. Den kommenterede HTA tager så udgangspunkt i dette foreliggende arbejde. Fagudvalget og projektgruppen forholder sig bl.a. aktivt til relevansen af PICO-/PIROT-specifikationen i dansk klinisk praksis, jf. metodevejledningen for kommenteret HTA (afsnit 5.2.1).

For HTA'er fastsættes HTA-spørgsmål og PICO/PIROT-specifikationen i forbindelse med udarbejdelse af HTA-protokollen, hvorefter HTA-rapporten udarbejdes på baggrund heraf (se afsnit 4.1). Nedenstående beskrivelse tager udgangspunkt i fastsættelsen af HTA-spørgsmål og PICO/PIROT-specifikation i forbindelse med HTA udarbejdet i regi af SundK.

HTA'er rammesættes ved et eller flere HTA-spørgsmål og disses prædefinerede PICO/PIROT-specifikation. HTA-spørgsmål kan omhandle indførelse af en ny intervention eller potentiel afvikling af nuværende praksis, herunder om en given intervention har tilstrækkelig værdi sammenlignet med en anden intervention, eller hvilken intervention, blandt flere, der medfører mest værdi for patienterne og sundhedsvæsenet.

De nedenstående afsnit uddyber først anvendelsen af PICO-specifikation og efterfølgende PIROT-specifikation.

3.2.1.1 PICO-specifikation

En HTA kan indeholde én eller flere PICO-specifikationer. PICO-specifikationerne benyttes til at præcisere HTA'ens fokus med præcise definitioner af population, intervention, komparator og effektmål. PICO-specifikationen er rammesættende for alle perspektiver, der inkluderes i HTA'en; dog er specificeringen af effektmål primært relevant for perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed (uddybet i metodevejledningen for HTA; afsnit 4).

Nedenfor uddybes hvert PICO-element, samt hvilke overvejelser der gør sig gældende for dets fastsættelse:

Population: Refererer til den patientgruppe, som potentielt kan drage nytte af interventionernes effekt. Definitionen af populationen bør være specifik, så det er tydeligt hvilke patientkarakteristika, der er definerer populationen. For medicinsk udstyr kan der med fordel tages udgangspunkt i udstyrets *intended use/intended purpose* jf. udstyrets CE-mærkning. Det kan i tillæg være relevant at specificere den kliniske kontekst, hvori HTA'ens inkluderede interventioner ønskes evalueret og senere potentielt anvendt.

I definitionen af populationen bør det overvejes, om der er patientkarakteristika, der kan have indflydelse på effekten af interventionerne. Hvis sådanne patientkarakteristika kan identificeres, bør det overvejes at opdele populationen i subpopulationer, hvorefter interventionernes effekt undersøges separat i hver gruppe. Det kan også være relevant at definere subpopulationer, hvis forskellige komparatorer er relevante for de forskellige grupper. Hvis en intervention anvendes i forskellige behandlingslinjer, kan det i tillæg være relevant at opdele populationen baseret på hvilke interventioner, patienterne tidligere har modtaget. Specifikationen af subpopulationer vil nogle gange kun være relevant for enkelte perspektiver i HTA'en, såsom Klinisk effekt og sikkerhed og Sundhedsøkonomi. I sådanne tilfælde vil dette fremgå af HTA-protokollen. Eftersom HTA'er i SundK har til formål at understøtte prioritering, er det kun relevant at udarbejde analyser for subpopulationer, hvor det forventeligt vil kunne lade sig gøre at prioritere på baggrund af deres subpopulationskarakteristika.

I nogle tilfælde vil populationen forventeligt være heterogen, men uden kendte patientkarakteristika, hvorudfra subpopulationer kan dannes. I sådanne tilfælde kan der eksistere hypoteser om karakteristika, der er forklarende for forventet variation i effekten. Dette kan give anledning til subgruppeanalyser. Til forskel for subpopulationer giver subgrupper *ikke* anledning til separate

analyser, men fungerer som sensitivitetsskemaer, som kan beskrive heterogenitet i et givet evidensgrundlag.

Intervention: Refererer til den intervention der ønskes evalueret, samt hvordan og i hvilket setting, den anvendes. Hvis HTA'ens formål er at bestemme den komparative effekt og sikkerhed mellem flere interventioner, kan der fremgå flere interventioner som sammenlignes mod hinanden. Interventionen kan være en behandlingsstrategi, og dermed f.eks. indeholde flere produkter, der forventes at være sammenlignelige i dansk praksis, hvorved de forventes at kunne samles i en produktkategori. I udgangspunktet udarbejdes der ikke HTA'er for specifikke produkter, men i stedet for den virkningsmekanisme, som produkterne repræsenterer.

Komparator: Refererer til den praksis, som interventionen sammenlignes med. Komparatoren vil afhænge af det overordnede HTA-spørgsmål, samt interventionens udbredelse i dansk klinisk praksis. Hvis HTA'en undersøger, om en given intervention skal indføres i Danmark, vil komparator oftest repræsentere den nuværende standardpraksis for den givne patientpopulation (SoC²).

Det kan ligeledes være relevant at sammenligne interventionen med ingen aktiv behandling, eller en proxy herfor, såsom placebo eller *sham*³. Dette kunne f.eks. være i tilfælde, hvor der ikke eksisterer alternativer til interventionen. Som hovedregel skal interventionen sammenlignes med placebo eller *sham*, hvis der ikke findes andre relevante komparatorer. Hvis ingen aktiv behandling eller proxy herfor anvendes som sammenligningsgrundlag i HTA'en, kan det få betydning for hvilke perspektiver der inkluderes i HTA'en, da sammenligningsgrundlaget f.eks. skal være realistisk at anvende i dansk klinisk praksis, for at man kan udarbejde sundhedsøkonomiske analyser heraf. Dette afgøres af den konkrete HTA.

Effektmål: Definerer de kliniske effekt- og sikkerhedsparametre, som det vurderes, at interventionerne mest behørigt kan belyses med afsæt i. Effektmål er særligt relevante i relation til Klinisk effekt og sikkerhed og Sundhedsøkonomi. Derfor er disse yderligere beskrevet i afsnit 4.2.2.2 i metodevejledningen for HTA.

3.2.1.2 PIROT-specifikation for diagnostiske teknologier

HTA'er af diagnostiske teknologier adskiller fra HTA'er af andre typer interventioner, da diagnostiske teknologier ikke har en direkte effekt på et individs helbred og symptombillede. Diagnostik informerer beslutninger om behandling, og dermed er effekten af diagnostik indirekte (6). Diagnostik opfattes dog fortsat som værende 'patientnær' grundet den direkte påvirkning af patienternes øvrige diagnostik, behandling, mv. Studier der undersøger diagnostiske teknologier gennem deres ændring af behandlingsvalg kaldes *end-to-end* studier, og gennemføres meget sjældent (7). HTA'er af diagnostik vil derfor ofte fokusere på teknologiens evne til korrekt at klassificere individer i forhold til, om individer har en given sygdom eller ej (måltilstand). I nedenstående refereres der til dette som akkuratesse.

Diagnostiske teknologiers akkuratesse varierer afhængig af prævalensen⁴ af måltilstanden, og dermed også afhængig af, hvilken rolle teknologien påtænkes at have i udredningen af patienter. Det er derfor vigtigt at definere testens rolle i HTA-protokollen. Generelt kan diagnostiske tests have tre forskellige

² *Standard of Care*. Standardbehandling. En behandlingsstrategi, som der efter konsensus tilbydes patienterne som standard. SoC kan betyde forskellige ting i forskellige sundhedssystemer, hvorfor det ofte vil være relevant eksplicit at angive, hvad SoC indeholder.

³ Behandlingsalternativ, som foregiver at være den undersøgte intervention, dog uden reel behandlingseffekt, f.eks. anvendt som komparator i et randomiseret kontrolleret studie.

⁴ Med prævalens menes der andel af en patientgruppe mistænkt for at have en given måltilstand, som er klassificeret som værende syge med en referencetest.

roller afhængige af deres sammenspil med potentielt eksisterende tests: triage, erstatning eller *add-on* (6, 8, 9):

- **Triage:** Testen anvendes *inden* en (eller flere) eksisterende test(s) for at selektere patienter, som har eller ikke har behov for den eksisterende test. Det kan være relevant, hvis den eksisterende test er meget dyr eller har betydelig risiko for skadevirkninger. Hvis den eksisterende test er præget af lav kapacitet, kan det ligeledes være relevant at udvælge patienter med størst nytte af denne.
- **Erstatning:** Testen anvendes *i stedet for* en eksisterende test. Det kan være relevant, hvis den nye test er billigere, hurtigere, har færre gener for patienten, mv. Hvis den nye test anvendes som erstatning er det vigtigt at vurdere, hvorvidt testens akkuratesses (sensitivitet/specificitet) er sammenlignelig med den eksisterende test.
- **Add-on:** Testens brug *afhænger af resultatet* af eksisterende tests. Det kan f.eks. være for at forbedre den totale akkuratesses af den eksisterende diagnostiske udredning.

Foruden stillingtagen til testens rolle, rammesættes HTA'er af diagnostiske teknologier ved brug af *Population, Index test, Reference standard, Outcomes and Target condition* (PIROT), som udfoldes som følger:

Population: Populationen hvori den diagnostiske teknologi forventes anvendt. Det kan være relevant at specificere én eller flere populationer afhængigt af den konkrete problemstilling. Der kan være tale om specifikke populationer eller større og bredere populationer, afhængigt af den diagnostiske teknologi. Akkuratessen kan variere på tværs af patientgrupper. Derfor bør populationens karakteristika beskrives. Ofte vil det være relevant at specificere den 'setting' hvori den diagnostiske teknologi forventeligt ville blive anvendt, da den diagnostiske akkuratesses kan variere mellem 'settings' (10).

Indekstesten: Indekstesten er den diagnostiske teknologi som HTA'en har til formål at undersøge. Hvis testen resulterer i en værdi på en kontinuerlig skala, kan der fremgå præspecificerede tærskelværdier for positive fund i HTA-protokollen. Et eksempel på dette kan være biokemiske test som f.eks. C-Reaktivt Protein (CRP) målt på en kontinuert skala. Her skal en prædefineret tærskel indikere, hvornår det kan vurderes, at patienten har infektion.

En HTA kan undersøge mere end en indekstest eller flere metoder til at udføre en pågældende indekstest. I situationer hvor testen vil være erstatning for en allerede implementeret test, og hvor ingen af disse er guldstandard til at diagnosticere en given måltilstand, vil både testen samt den allerede implementerede test fremgå under "I" i PIROT.

Referencestandard: Referencestandarden er den diagnostiske teknologi, som indekstestens akkuratesses vurderes op imod og som anses for at diagnosticere eller klassificere patienterne korrekt. Referencestandarden bør være den bedste og mest nøjagtige metode til at fastlægge, om en patient har sygdommen/tilstanden; altså den bedst tilgængelige metode til at detektere måltilstanden. Referencestandarden bør så vidt muligt være en guldstandard. I tilfælde hvor en passende referencestandard eller guldstandard ikke findes, kan det være relevant at undersøge akkuratessen af indekstesten mod en referencestandard, som ikke anses som værende en guldstandard. I sådanne tilfælde vil dette fremgå af HTA-protokollen. Det kan være relevant at specificere flere referencetest, specielt hvis en egentlig guldstandard ikke findes.

Effektmål: Effektmålene er de parametre, hvorpå indekstesten(e) og referencestandard sammenlignes. Det bør som udgangspunktet altid undersøges, om der foreligger patientrelevante effektmål. Er dette ikke tilfældet, bør effektmålene som minimum være akkuratessesmålene sensitivitet og specificitet. Se afsnit 4.2.2.2 for mere information vedrørende valg af effektmål.

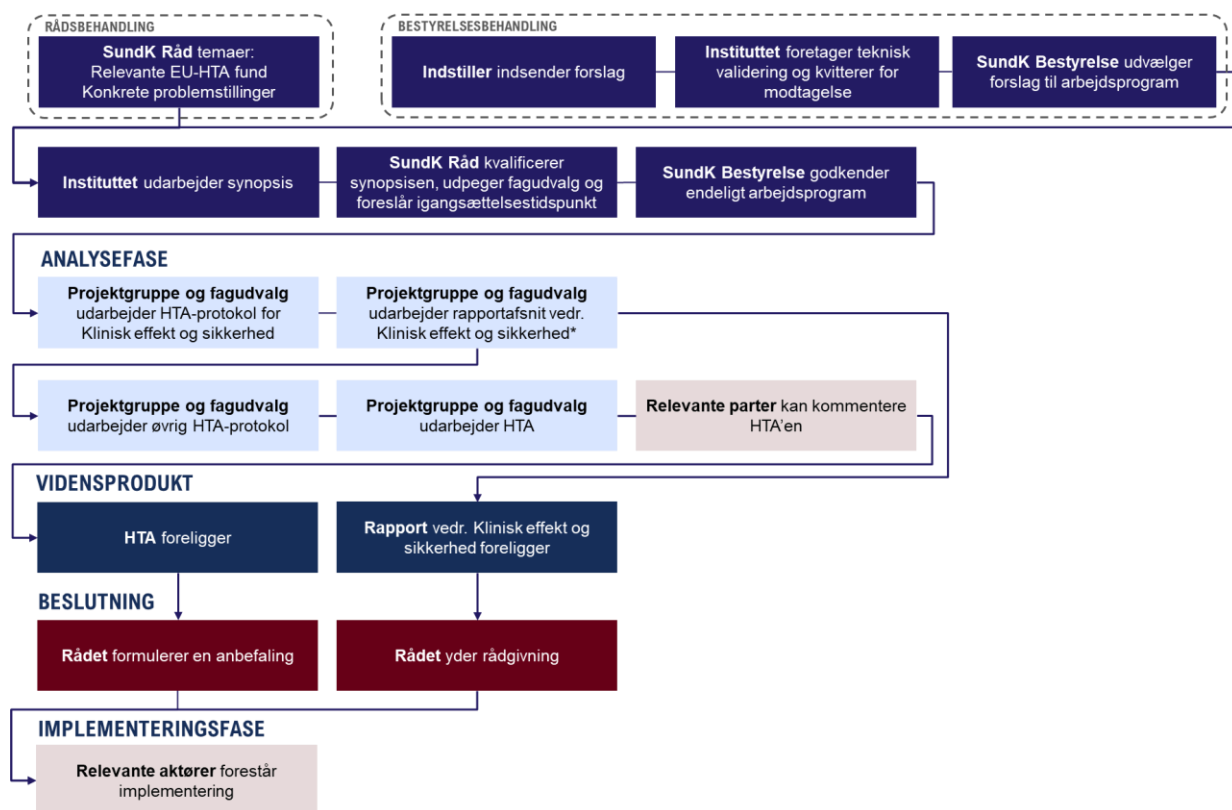
Måltilstand: Måltilstanden er den sygdom/tilstand som indekstesten forsøger at detektere. Måltilstanden er ofte en specifik tilstand, men kan også være specifikke patofysiologiske tilstande, sygdomsstadier, syndromer mv. Nogle gange kan en indekstest bruges til at detektere flere måltilstande.

3.2.2 Proces for udarbejdelse af HTA

Processen for udarbejdelse af HTA er opdelt i en forslagsfase, analysefase og implementeringsfase som illustreret i Figur 1, hvor forslagsfasen og analysefasen er beskrevet nedenfor. Implementering er beskrevet i afsnit 3.4.

Figur 1 – Procesflow for udarbejdelsen af HTA i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

*For så vidt det vurderes, at der ikke er grundlag for belysning af øvrige perspektiver i HTA'en, udgives fundene vedr. Klinisk effekt og sikkerhed særskilt. Relevansen af belysning af øvrige perspektiver afgøres iht. beskrivelsen i afsnit 4.1.3.



3.2.2.1 Forslagsfase

HTA'er kan igangsættes på baggrund af behandling i SundKs bestyrelse samt SundK Rådet. Den forudgående proces for indstilling af forslag til vurderinger og analyser for eksterne parter er beskrevet på SundKs hjemmeside. Det samme er SundKs bestyrelses behandling af indkomne forslag og efterfølgende igangsættelse af sager, som bl.a. kan håndteres som HTA. I tillæg kan SundK Rådet selvstændigt igangsætte HTA'er uden involvering af SundKs bestyrelse. SundKs bestyrelse godkender dog det samlede arbejdsprogram vedr. vurderinger og analyser på halvårlig basis og er endeligt ansvarlig for arbejdsprogrammet.

Hvis HTA vurderes at være det rigtige metodiske redskab til belysningen af en problemstilling i et af de forslag, som SundKs bestyrelse har udvalgt til arbejdsprogrammet, udarbejder Institutet en synopsis med fokus på HTA for det pågældende forslag. Tilsvarende udarbejder Institutet synopsis for de HTA'er, som SundK Rådet igangsætter, se Figur 1.

SundK Rådet kvalificerer synopsisen, udpeger det faglige selskab, der skal varetage posten som forperson for fagudvalget, og peger på øvrige kompetencer, der skal indgå i fagudvalget (jf. afsnit 3.1.1).

Når SundK bestyrelsen har godkendt arbejdsprogrammet, nedsættes en projektgruppe fra SundK, som starter processen for etablering af fagudvalget for den pågældende HTA. For yderligere information om sammensætningen og etableringen af fagudvalg for vurderinger, herunder HTA, henvises til afsnit 3.1.1.

Synopsis for igangsatte HTA'er offentliggøres på SundKs hjemmeside.

3.2.2.2 Analysefase

Når fagudvalget er etableret, udarbejder dette i samarbejde med projektgruppen en HTA-protokol med udgangspunkt i synopsis (se mere om HTA-protokollen nedenfor). HTA-rapporten udarbejdes efterfølgende med udgangspunkt i denne og SundKs metodevejledning i HTA (se afsnittet vedr. HTA-rapport nedenfor). Analysefasen afsluttes ved at HTA-rapporten sendes til kommentering ved eksterne parter, se afsnit 3.2.2.3.

HTA-protokol

Projektgruppen og fagudvalget udarbejder HTA-protokollen for at præspecifcere, hvad denne forventes at belyse, samt hvordan denne skal udføres. Protokollen har til formål at konkretisere det forventede indhold, samt at fremme den efterfølgende systematik og transparens i udarbejdelsen af HTA'en. HTA-protokollen skaber dermed også transparens i forhold til, hvad HTA'en *ikke* forventes at belyse.

HTA'er i SundK kan inkludere fire perspektiver, hvis metodiske grundlag er uddybet i afsnit 4.2.2-4.2.5:

- Klinisk effekt og sikkerhed
- Patient, borger og pårørende
- Organisation og implementering
- Sundhedsøkonomi

HTA-protokollen inkluderer HTA-spørgsmål og PICO-/PIROT-specifikation, som beskrevet i afsnit 3.2.1, som er rammesættende for, hvad HTA'ens perspektiver skal belyse. Protokollen rammesætter HTA'en yderligere gennem undersøgelsesspørgsmål, angivelse af ønsket metodik og fastlæggelse af målemetoder, hvor relevant. Se metodevejledningen for HTA i afsnit 4 for uddybning heraf.

Protokollen udarbejdes sekventielt, hvor der først fastsættes HTA-spørgsmål og PICO-/PIROT-specifikation inkl. undersøgelsesspørgsmål for belysning af Klinisk effekt og sikkerhed. For så vidt det er relevant, udarbejdes den resterende del af protokollen og rapport for evt. øvrige perspektiver. Se afsnit 4.1.4 og 4.1.3 for uddybning af anvendelsen af undersøgelsesspørgsmål og hvordan relevansen af perspektiver afgøres for HTA'er i SundK. Hvis HTA'en udarbejdes på baggrund af data vedr. Klinisk effekt og sikkerhed, der er analyseret gennem EU-HTA-forordningen, adopteres det kliniske spørgsmål og PICO-/PIROT-specifikation, der ligger til grund for disse data. I så fald udarbejdes der ikke HTA-protokol særskilt for Klinisk effekt og sikkerhed. Jf. Figur 1 har fagudvalget og projektgruppen da til opgave at formulere protokollen med udgangspunkt i EU-HTA-dataene og udarbejde protokol for de øvrige perspektiver, hvor dette er relevant.

Projektgruppen udarbejder på baggrund af dialog med fagudvalget udkast til HTA-protokollen, som fagvalget efterfølgende kvalificerer. I forbindelse med udarbejdelsen af HTA-protokollen er det fagudvalgets ansvar at sikre den kliniske relevans af den problemstilling, som skal belyses. Projektgruppen sikrer kongruens mellem den kliniske problemstilling, der ønskes undersøgt, og den metodiske ramme, der er for HTA'en i regi af SundK.

HTA-protokollen offentliggøres på SundKs hjemmeside, når denne er færdigudarbejdet. Hvor det er relevant, udgives to versioner; først indeholdende HTA-spørgsmål og PICO-/PIROT-specifikation inkl. undersøgelsesspørgsmål for belysning af Klinisk effekt og sikkerhed og evt. efterfølgende med protokol for øvrige perspektiver, hvor dette viser sig relevant.

HTA-protokollen udarbejdes i SundKs skabelon for HTA-protokol.

HTA-rapport

Fagudvalget og projektgruppen udarbejder HTA'en iht. HTA-protokollen og SundKs metodevejledning i HTA. Formålet med rapporten er at belyse den kliniske problemstilling iht. det opstillede HTA-spørgsmål og den tilhørende PICO/PICOT-specifikation med udgangspunkt i de opstillede undersøgelsesspørgsmål.

Projektgruppen fra SundK er i forbindelse med udarbejdelsen af HTA'en ansvarlig for relevant litteratursøgning, -screening, og -håndtering, dataekstrahering, statistiske og økonomiske analyser, dokumentanalyse, evt. gennemførelse af empirindsamling, f.eks. spørgeskema- og interviewundersøgelse, inkl. analyse, mv. Fagudvalget har ansvar for at understøtte kontakt til relevante kliniske miljøer hvor dette er relevant. Fagudvalget er i tillæg ansvarlig for klinisk validering af antagelser og analyser, samt kontekstualisering af fund, som ligger til grund for HTA-rapportens opsummeringer og samlede vurderinger. (se nedenfor)

Projektgruppen udarbejder udkast til HTA-rapporten, som fagudvalget kvalificerer med udgangspunkt i deres kendskab til den kliniske problemstilling. Ved færdiggørelse af HTA-rapporten udarbejdes opsummeringer og samlede vurderinger for perspektivernes fund og kontekstualiserer disse i relation til den danske beslutningskontekst. Hvis det i forbindelse med belysningen af Klinisk effekt og sikkerhed kommer frem, at der ikke er grundlag for at belyse yderligere perspektiver, jf. afsnit 4.1.3, udfærdiges en rapport vedr. Klinisk effekt og sikkerhed, som tilgår SundK Rådet, jf. Figur 1.

For så vidt det i den endelige HTA-rapport ikke har været muligt at følge den opsatte protokol, angives det i rapporten, hvordan indholdet i HTA'en afviger herfra.

HTA-rapporten udarbejdes i SundKs rapportskabelon for HTA.

Rapportens opsummeringer og samlede vurderinger

Fagudvalget og projektgruppe udarbejder opsummeringer og samlede vurderinger for hver af de inkluderede perspektiver i HTA'en. I disse afsnit opsummeres de væsentligste fund for de respektive perspektiver i relation til de undersøgelsesspørgsmål, der blev opstillet i HTA-protokollen.

Opsummeringerne forventes at inddrage en vurdering af tiltroen til datamaterialet, der ligger til grund for belysning af de enkelte perspektiver, da dette er af betydning for validiteten af fundene.

Fagudvalget kan supplere datamaterialet med egne erfarings- og videns baserede vurderinger, samt angive relevante opmærksomhedspunkter i relation til perspektiverne.

For **Klinisk effekt og sikkerhed** tager opsummeringen af interventionernes kliniske effekt og sikkerhed udgangspunkt i de(t) opstillede undersøgelsesspørgsmål. I gennemgangen af fundene for den kliniske effekt og sikkerhed forholder fagudvalget sig eksplicit sig til, om observerede effektforskelle er klinisk relevante jf. afsnittet vedr. '*Mindste kliniske relevante forskel*' i afsnit 4.2.2.2 i metodevejledningen for HTA. Fundene og kvaliteten af den evidens, der ligger til grund for disse, udgør tilsammen evidensgrundlaget for opsummeringen og den samlede vurdering af Klinisk effekt og Sikkerhed. Med udgangspunkt i de observerede effektforskelle, samt den tilhørende tiltro til disse, skal fagudvalget i opsummeringen angive, om intervention er at betragte som bedre, værre eller ligeværdig med komparator, for så vidt angår disses kliniske effekt og sikkerhed. Denne betragtning skal tage udgangspunkt i fagudvalgets vægtning af relevante effekt og sikkerhedsmål.

For perspektiverne **Patient, borger og pårørende** og **Organisation og implementering** tager opsummeringen af fundene inden for hvert af perspektiverne ligeledes udgangspunkt i de(t) opstillede undersøgelsesspørgsmål sammenholdt med kvaliteten af den evidens, der ligger til grund for disse. Evidensgrundlaget for disse perspektiver kan være af varierende type og design, afhængigt af undersøgelsesspørgsmålet, og der kan derfor være evidens, hvor kvalitetsvurdering ved brug af validerede redskaber ikke er muligt. I sådanne situationer vil fagudvalget udtale sig narrativt om evidensens kvalitet.

For **Sundhedsøkonomi** tager opsummeringen af fundene udgangspunkt i de(t) opstillede undersøgelsesspørgsmål sammenholdt med tiltroen til den evidens, der ligger til grund for fundene. Hvis perspektivet belyses helt eller delvist ved hjælp af publicerede sundhedsøkonomiske studier, inddrages studiernes/studiets overførbarhed i opsummeringen og vurderingen. Overførbarheden vurderes iht. SundKs metodevejledning i sundhedsøkonomisk analyse og budgetkonsekvensanalyse. Hvis belysningen af Sundhedsøkonomi tager udgangspunkt i *de novo* analyser, vurderes tiltroen til fundene med udgangspunkt i bl.a. følsomhedsanalyser. I vurderingen af Sundhedsøkonomi inddrages også opmærksomhedspunkter fra HTA'ens øvrige perspektiver, hvor dette er relevant.

3.2.2.3 Ekstern kommentering af HTA

Når fagudvalget og projektgruppen har udarbejdet en HTA, sendes denne til kommentering blandt relevante parter. Rapporten bliver i udgangspunktet fremsendt til de danske regioner og Kommunernes Landsforening, hvor dette er relevant. Fagudvalget kan identificere yderligere aktører, såsom patientforeninger, som relevante parter. Dette beror på en konkret vurdering for den enkelte sag. Hvis HTA'en vedrører en enkeltteknologi, sendes denne også i høring ved den markedsførende virksomhed af teknologien. Kommenteringsperioden er 10 arbejdsdage.

Hvis rapporten inkluderer fortrolige oplysninger, blændes disse i den version, der sendes til kommentering (se også afsnit 3.5).

Parterne har mulighed for at komme med faktuelle kommentarer og korrektioner til rapporten, samt to siders kommentarer til selve rapporten. Projektgruppen og fagudvalget vil efterfølgende vurdere og indarbejde bemærkningerne i rapporten i det omfang, det vurderes relevant. I tillæg udarbejder fagudvalget og projektgruppen et notat, der opsummerer og adresserer fremsendte kommentarer. De

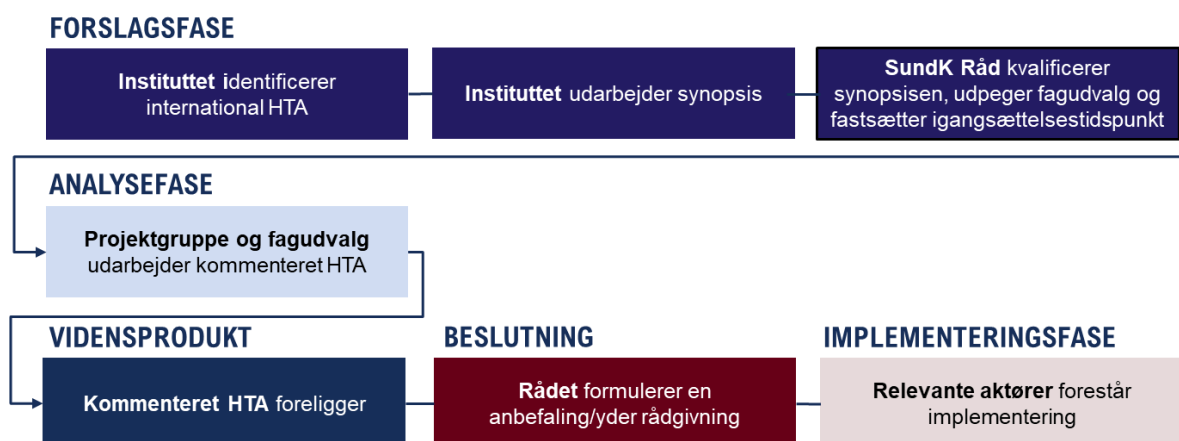
fremsendte kommentarer og notatet tilgår SundK Rådet sammen med rapporten som samlet grundlag for Rådets anbefaling.

Alle fremsendte kommentarer og notatet offentliggøres på SundKs hjemmeside med blanding af eventuelle fortrolige oplysninger i forbindelse med publicering af HTA-rapporten og SundK Rådets anbefaling. Vurderingen af fortrolighed sker iht. SundKs *notat vedr. anvendelse af upublicerede og fortrolige data i HTA, sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalyser i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut*.

3.2.3 Proces for udarbejdelse af kommenteret HTA

Processen for udarbejdelse af kommenteret HTA er opdelt i en forslagsfase, analysefase og implementeringsfase som illustreret i Figur 2. Forslagsfasen og analysefasen er beskrevet nedenfor. Implementering er beskrevet i afsnit 3.4.

Figur 2 – Procesflow for udarbejdelsen af kommenteret HTA i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.



3.2.3.1 Forslagsfasen

Der eksisterer en række betingende forhold, for at en HTA kan danne grundlag for en kommenteret HTA i regi af SundK som uddybet i nedenstående. Disse forhold har også betydning for, hvordan forslag til kommenteret HTA i praksis fremsættes, da det forudgående arbejde med at identificere en relevant HTA som oftest vil blive gennemført i SundK. Kommenteret HTA igangsættes af SundK Rådet ud fra en vurdering af klinisk relevans af emnet i en dansk kontekst.

Grundlag for kommenteret HTA

SundK overvåger løbende publiceringer fra internationale HTA-organisationer bl.a. med henblik på at identificere HTA'er, som kan understøtte beslutningstagen og prioritering i dansk kontekst.

Instituttet har identificeret forhold, som skal være opfyldt, for at en HTA kan danne grundlag for en kommenteret HTA i regi af SundK, herunder:

- **Den kliniske kontekst**, som HTA'en vedrører, skal forventes at være i rimelig overensstemmelse med de danske forhold. Dvs. den kliniske praksis, som HTA'en tager udgangspunkt i, skal forventes at være nogenlunde sammenlignelig med dansk praksis.

I afsøgningen af HTA'erne har SundK derfor et særligt opmærksomhedspunkt i forhold til HTA'er udarbejdet inden for kliniske områder, hvor der udarbejdes retningslinjer af internationale kliniske selskaber, og som de tilsvarende danske kliniske selskaber i overordnede træk følger. Dette, for at

øge sandsynligheden for, at PICO/PIROT-specifikationen for den foreliggende HTA'en med rimelighed vil reflektere dansk praksis og at fundene og konklusionerne, som kan uddrages derfra, derfor også er anvendelige i dansk kontekst.

- **Den metodiske tilgang** som er anvendt i HTA'en må forventes at være i rimelig overensstemmelse med tilgangen, som anvendes i SundK, jf. SundKs metodevejledning i HTA (afsnit 4) eller være i en tilsvarende metodisk kvalitet. Dette, for at det beslutningsgrundlag, som den kommenterede HTA repræsenterer, vil være i metodisk rimelig kvalitet og overensstemmelse med den metodik, som SundK selv anvender i udarbejdelsen af HTA.

Som følge heraf udarbejder SundK selektive *ad hoc* søgninger efter HTA'er, der kan danne forlæg for en kommenteret HTA. Der søges i udgangspunktet i HTA-databaser fra de følgende lande samt i den internationale HTA-database efter HTA'er udarbejdet i:

- Finland
- Norge
- Sverige

Igangsættelse af kommenteret HTA

Hvis SundK identificerer en HTA, der, jf. ovenstående, kan danne forlæg for en kommenteret HTA, og der er klinisk efterspørgsel efter belysning af den givne problemstilling, udarbejder Institutet en synopsis vedr. den kliniske problemstilling med oplæg til en kommenteret HTA.

SundK Rådet kvalificerer synopsisen, udpeger det faglige selskab, der står for udpegningen af forpersonen for fagudvalget, og evt. øvrige kompetencer der skal indgå i fagudvalget (jf. afsnit 3.1.1). SundK Rådet igangsætter selvstændigt kommenteret HTA uden involvering af SundKs bestyrelse. SundKs bestyrelse er dog endeligt ansvarlig for det samlede arbejdsprogram.

Efterfølgende nedsættes en projektgruppe fra SundK, som starter processen for etablering af fagudvalget for den pågældende kommenterede HTA. For yderligere information om sammensætningen og etableringen af fagudvalg for vurderinger, herunder kommenteret HTA, henvises til afsnit 3.1.1.

Synopsiser for igangsatte kommenterede HTA'er offentliggøres på SundKs hjemmeside.

3.2.3.2 Analysefase

Når fagudvalget er etableret, udarbejdes den kommenterede HTA iht. SundKs metodevejledning i kommenteret HTA (jf. afsnit 5). Formålet med den kommenterede HTA er at belyse den kliniske problemstilling med udgangspunkt i den foreliggende HTA.

Rapport for kommenteret HTA

Projektgruppen udarbejder udkast til rapporten, som fagudvalget kvalificerer med udgangspunkt i deres kendskab til den kliniske problemstilling. Det er fagudvalgets ansvar at kontekstualisere den foreliggende HTA's fund og overførbarhed af disse bl.a. under aktiv stillingtagen til anvendeligheden af det HTA-spørgsmål og den PICO-/PIROT-specifikation, der er anvendt i den foreliggende HTA.

Fagudvalget og projektgruppe udarbejder opsummeringer og samlede vurderinger for hver af de inkluderede perspektiver i den kommenterede HTA. Opsummeringerne forventes at inddrage en vurdering af tiltroen til datamaterialet, der ligger til grund for belysning af de enkelte perspektiver, da dette er af betydning for validiteten af fundene. Fagudvalget kan supplere datamaterialet med egne erfarings- og videns baserede vurderinger, samt angive relevante opmærksomhedspunkter i relation til fundene.

Den kommenterede HTA-rapport udarbejdes i SundKs rapportskabelon for kommenteret HTA.

3.3 Rådets anbefaling og rådgivning

SundK Rådet afgiver anbefalinger og rådgivning på baggrund af HTA'erne og de kommenterede HTA'er. Rapporter for HTA og kommenteret HTA fremlægges for SundK Rådet på et Rådsmøde af forpersonen og en patientrepræsentant for fagudvalget samt projektgruppen.

SundK Rådet udarbejder efterfølgende en anbefaling eller rådgivning på baggrund af den konkrete HTA eller kommenterede HTA. Rådets anbefalinger og rådgivning vil ofte indeholde nuanceringer i forhold til hvordan anbefalingen eller rådgivningen forventes implementeret i regioner/kommuner mv., opmærksomhedspunkter, særlige lokale forhold mv., der skal tages i betragtning i forbindelse med implementering af anbefalingen eller rådgivningen.

For HTA afgiver Rådet en anbefaling. Rådets anbefaling kan ende ud i at én eller flere interventioner enten anbefales til ibrugtagning, vedblivende brug eller udfasning, hvorefter anbefalingen forventes implementeret nationalt.

For kommenteret HTA har Rådet mulighed for at afgive en anbefaling, men kan også vælge at yde rådgivning i stedet. Rådgivning er en mulighed, hvis Rådet vurderer, at der på baggrund af den kommenterede HTA ikke er tilstrækkelig tiltro til overførbareheden af den foreliggende HTA til, at denne kan understøtte en anbefaling. I stedet kan den kommenterede HTA potentielt tjene som grundlag for en rådgivning vedr. potentialer ved interventionen eller uklarheder/usikkerheder vedrørende interventionens anvendelse. Hvis Rådet vurderer, at der er behov for yderligere oplysninger, som ikke er indeholdt i den kommenterede HTA, førend det kan formulere en anbefaling eller rådgivning, kan Rådet på baggrund af den kommenterede HTA efterspørge yderligere information og analyser i tillæg hertil, f.eks. en *de novo* sundhedsøkonomisk analyse og budgetkonsekvensanalyse tilpasset danske forhold.

Rådet er eneafsender på anbefalinger og rådgivning, som udarbejdes på baggrund af HTA'er og kommenterede HTA'er. Anbefalings- og rådgivningsdokumenter offentliggøres på SundKs hjemmeside.

Rådet kan i sin anbefaling beslutte om der for den konkrete vurdering er særlige forhold, der begrundet et udløb for anbefalingen eller et fast tidspunkt for revurdering.

3.4 Implementering

Efter offentliggørelse af SundK Rådets anbefalinger og rådgivning fremsendes disse samt de tilgrundliggende dokumenter, herunder rapporter, kommentarer fra eksterne parter, mv. til regionerne. Regionerne er efterfølgende ansvarlige for implementeringen af SundK Rådets anbefalinger og rådgivninger. SundK Rådets anbefalinger forventes at blive fulgt, medmindre der foreligger særlige grunde for at afvige fra disse.

Ved anbefalinger eller rådgivning, som måtte vedrøre andre aktører end regionerne, vil disse i relevant omfang blive orienteret om rapporterne og anbefalingerne. Øvrige aktører kan inkludere Kommunernes Landsforening, faglige selskaber, mv.

3.5 Transparens og offentlighed

For at sikre transparens i relation til SundKs arbejde med HTA og kommenteret HTA offentliggøres relevante dokumenter løbende. SundK offentliggør i udgangspunktet følgende dokumenter for de konkrete HTA'er og kommenterede HTA'er:

- Metode- og procesvejledning for HTA
- Synopsis
- HTA-protokol for HTA
- Rapporter for HTA og kommenteret HTA
- kommentarer fra relevante parter og SundKs notat hertil
- Rådets anbefaling eller rådgivning

SundK tilstræber størst mulig transparens i de dokumenter, der offentliggøres. Der kan dog forekomme forhold, der nødvendiggør blanding af informationer i HTA'er og kommenteret HTA, herunder fortrolige oplysninger, upublicerede data der ønskes publiceret inden for overskuelig tid, fortrolige priser, resultater baseret på fortrolige priser, mv. Der henvises i øvrigt til SundKs *notat vedr. anvendelse af upublicerede og fortrolige data i HTA, sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalyser i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut*.

På SundKs hjemmeside bliver status på HTA'er og kommenterede HTA'er løbende opdateret fra igangsættelse af sagerne til Rådets endelige anbefaling eller rådgivning foreligger.

Fagudvalgenes sammensætning offentliggøres på SundKs hjemmeside og i forbindelse med offentliggørelsen af dokumenterne, som indgår i udarbejdelsen af HTA og kommenteret HTA.

4 Metodevejledning i HTA

Dette afsnit præsenterer SundKs metodevejledning for udarbejdelsen af HTA. Metodevejledningen præsenterer metodiske referencestandarder for udarbejdelse af HTA i SundK.

Metodevejledningen anvendes i hele arbejdsprocessen med udarbejdelse af HTA'er. Dette skyldes, at den præsenterede metodik skaber rammerne for, hvordan HTA'erne gennemføres, herunder hvordan synopsen, HTA-protokollen og -rapporten udformes og formuleres. Metodevejledningen indeholder anvisninger til håndtering og afrapportering af alle perspektiver, der kan inkluderes i HTA'en. Belysningen af perspektiverne Klinisk effekt og sikkerhed og Sundhedsøkonomi følger en standardiseret metodik, som går på tværs af HTA'er. Af denne grund er de metodiske tilgange der anvendes i belysningen af disse perspektiver relativt dybdegående beskrevet i nærværende vejledning, samt SundKs metodevejledning i sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalyser. Det kan variere, om og hvad der vurderes relevant at belyse i perspektiverne Patient, borger og pårørende, samt Organisation og Implementering. Af denne grund er der større fleksibilitet i de metoder, der kan anvendes i belysningen heraf.

Dele af metodevejledningen vil ikke være aktuelle i alle HTA'er. Fagudvalget og projektgruppen identificerer i fællesskab de metoder, der er mest hensigtsmæssige at anvende i udarbejdelsen af den konkrete HTA.

4.1 HTA-protokol

HTA-protokollen anvendes til at rammesætte HTA'en, og fungerer som en *a priori* definition af forhold, der skal belyses, samt data, der skal indhentes for at belyse HTA-spørgsmålet. I dette afsnit gennemgås protokollens elementer.

HTA-protokollen udarbejdes sekventielt og fokuserer derfor kun på de informationer, der vurderes relevante for den konkrete problemstilling (uddybet i afsnit 4.1.3).

4.1.1 Baggrund

Baggrundsafsnittet har til formål at kontekstualisere den kliniske problemstilling, som HTA'en skal behandle, samt at præsentere rationale for den valgte PICO-/PIROT-specifikation. Til dette formål beskriver baggrundsafsnittet følgende elementer, hvor muligt og relevant:

- **Populationen**, herunder
 - Sygdomstilstand(e) og alderskarakteristika
 - Alvorlighed af sygdomstilstanden(e), herunder påvirkning af forventet levetid og livskvalitet
 - Forekomsten af sygdomstilstanden(e), f.eks. prævalens eller incidens med henblik på vurdering af tilstande(ne)s sjældenhed. Angivelsen vil være afhængig af de(n) undersøgte sygdomstilstand(e).
- **Relevante behandlings-/diagnosticeringsstrategier** for populationen, herunder
 - Om der f.eks. er tale om et område med stor udvikling i behandlinger/diagnostik
 - Om der mangler behandlings-/diagnostiske muligheder
 - Interventionerne, som HTA'en vedrører, herunder om de(n) undersøgte intervention formodes at kunne imødekomme utilstrækkeligt dækkede behov (*unmet need*), mv. i relation til den kliniske problemstilling, som HTA'en vedrører. I denne forbindelse vil

det ofte være relevant at tydeliggøre, om interventionen allerede er implementeret i dansk klinisk praksis.

- Rationalet for at foretage de valgte interventionssammenligninger.

4.1.2 HTA-specifikation

HTA-spørgsmålet og den dertilhørende PICO-/PIROT-specifikation anvendes til at rammesætte HTA'en. Disse identificeres som beskrevet i afsnit 3.2.1.

4.1.3 Perspektiver til belysning

HTA udarbejdes i en sekventiel proces, hvor perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed belyses først. Resterende, relevante perspektiver belyses efterfølgende. Som følge heraf udarbejdes HTA-protokollen også i en sekventiel proces, hvor der først udarbejdes protokol med baggrundsafsnit, HTA-spørgsmål, PICO-/PIROT-specifikation og undersøgelsesspørgsmål (se afsnit 4.1.4) inden for Klinisk effekt og sikkerhed. Se afsnit 4.2.2.2 for yderligere informationer om, hvad der skal fremgå af HTA-protokollen for belysningen af Klinisk effekt og sikkerhed.

Efter belysningen af Klinisk effekt og sikkerhed udarbejdes den øvrige protokol, hvor dette er relevant. Dette skyldes, at datagrundlaget fra Klinisk effekt og sikkerhed i SundK er betingende for, at de øvrige perspektiver i HTA'en belyses. Processen er visualiseret i Figur 3.

I HTA i SundK belyses Klinisk effekt og sikkerhed med udgangspunkt i videnskabelig, publiceret evidens.

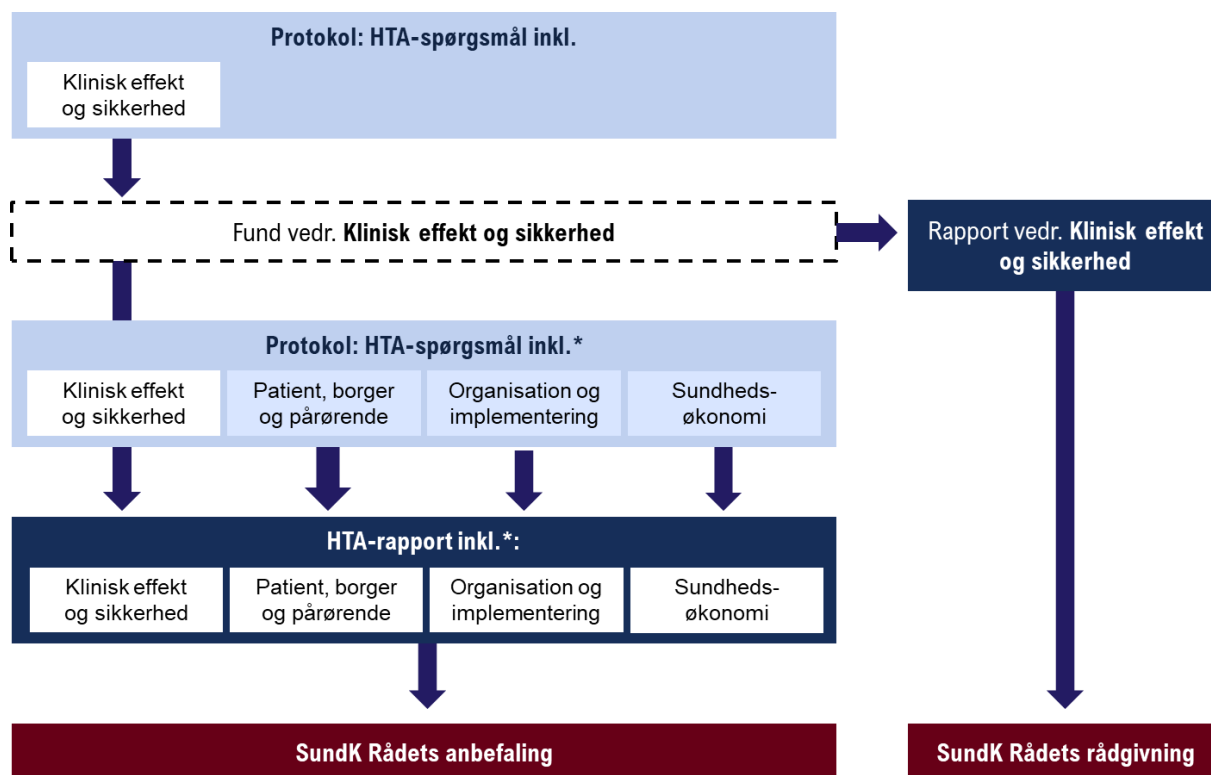
I SundK er det vurderet, at det kun er relevant at belyse de øvrige perspektiver af HTA'en, hvis:

- Der forefindes data på mindst to effektmål, baseret på videnskabelig, publiceret, komparativ evidens, hvoraf det ene effektmål som minimum opnår lav tiltro til evidensen, vurderet med GRADE (se afsnit 4.2.2 for uddybning).

Hvis ovenstående kriterie ikke opfyldes, udarbejdes der ikke yderligere HTA-protokol eller analyser. I stedet offentliggøres fundene vedr. Klinisk effekt og sikkerhed som en systematisk litteratursøgning og analyse (hvor dette har været muligt); se Figur 3. Kriteriet er dog med forbehold for interventioner til mulig afvikling. Hvis der er tale om interventioner, der anvendes i det danske sundhedsvæsen, men hvor det overvejes at afvikle disse, kan den øvrige HTA udarbejdes, selvom kriteriet ikke opfyldes.

Hvis kriteriet opfyldes, udarbejdes der protokol for øvrige, relevante perspektiver.

Figur 3 – Sammenhæng mellem HTA-protokol med HTA-spørgsmål, perspektiver og vidensprodukterne, der kan opstå som følge af arbejdet med HTA. HTA-protokollen indeholder det overordnede HTA-spørgsmål, undersøgelsesspørgsmål, samt en overordnet angivelse af, hvordan undersøgelsesspørgsmålene forventes belyst. *Der udarbejdes kun protokol og rapport for perspektiverne Patient, borger og pårørende, Organisation og implementering samt Sundhedsøkonomi, hvis der er grundlag for belysning af disse perspektiver med udgangspunkt i datagrundlaget vedr. Klinisk effekt og sikkerhed.



I HTA i SundK belyses perspektivet Patient, borger og pårørende, når minimum ét af nedenstående kriterier opfyldes:

- Det forventes, at interventionerne påvirker patienternes/borgernes oplevelse af behandlingsforløb eller hverdagsliv væsentligt forskelligt.

Kriteriet forudsætter, at patienter/borgere er i direkte kontakt med interventionerne. Kriteriet er ikke gældende for diagnostiske interventioner, der triagerer patienter til forskellige forløb, da påvirkning af patientforløbene vil blive belyst i forbindelse med Organisation og Implementering.

- Der er usikkerhed om patienters/borgeres villighed og mulighed, herunder compliance, til at anvende en eller flere af de undersøgte interventioner, som kan påvirke anvendelsen og herunder effekten af interventionerne i væsentlig grad.

Kriteriet er særligt gældende, hvor patienten er den aktive bruger af en eller flere af de undersøgte interventioner. Compliance kan bl.a. være påvirket af patienters præferencer og værdier ift. at efterleve anvendelse af interventionen.

- Det forventes, at de undersøgte interventioner kræver væsentligt forskellig pårørendeinvolvering i relation til deres anvendelse.

Kriteriet er kun gældende, når der er tale om væsentlig pårørendeinvolvering i relation til den direkte anvendelse af interventionerne.

I HTA i SundK belyses perspektivet Organisation og implementering, når minimum ét af nedenstående kriterier opfyldes:

- Det forventes, at de undersøgte interventioner forårsager væsentligt forskellige behandlingsforløb, herunder ressourceforbrug, opgaveflytning mellem personalegrupper eller sektorer.
- Det forventes, at de undersøgte interventioner kræver væsentlig forskellig grad af oplæring af personalegrupper, herunder i relation til kompetenceudvikling.
- Det forventes, at der er væsentlig forskel i kapacitetsbehov i relation til de undersøgte interventioner, herunder fysiske omgivelser, udstyr, kompetencer og personale.
- Der er indikation på, at der er bemærkelsesværdig ulige adgang til en eller flere af de undersøgte interventioner på tværs af landet.

I HTA i SundK belyses Sundhedsøkonomi, når der forefindes data på mindst to effektmål, hvoraf det ene som minimum opnår lav tiltro til evidensen, vurderet med GRADE.

Opfyldelse af kriterierne for belysning af perspektiverne Patient, borger og pårørende og Organisation og implementering beror på fagudvalgets vurdering.

4.1.4 Undersøgelsesspørgsmål

I HTA-protokollen opstilles undersøgelsesspørgsmål inden for hvert af de inkluderede perspektiver. Formålet med undersøgelsesspørgsmålene er at identificere de væsentligste problemstillinger i relation til HTA'ens overordnede problemstilling og at operationalisere belysningen af de(t) overordnede HTA-spørgsmål.

Undersøgelsesspørgsmålene skal belyse de væsentligste tematikker inden for de inkluderede perspektiver i den konkrete HTA. Særligt for perspektiverne Patient, borger og pårørende og Organisation og implementering kan undersøgelsesspørgsmål bidrage til øget fokus på de elementer, som er vigtigst i forhold til anbefalingskonteksten for HTA'en.

Der er ikke nogen fast ramme for, hvor mange undersøgelsesspørgsmål der kan eller skal opstilles. Antallet af undersøgelsesspørgsmål betinges af HTA'ens problemstilling. Det bør vurderes, hvilke undersøgelsesspørgsmål, der er nødvendige at få belyst, og hvilke, der er ønskværdige at få belyst men som ultimativt ikke påvirker beslutningsgrundlaget. Det samlede antal undersøgelsesspørgsmål bør begrænses.

Afsættet i PICO-/PIROT-specifikationen skal ske under hensyntagen til, at det f.eks. i relation til belysningen af perspektiverne Patient, borger og pårørende og Organisering og implementering ikke nødvendigvis er meningsfuldt at inddrage den samlede PICO/PIROT, men snarere i forhold til population (P) og intervention (I) eller komparator (C) enkeltstående. Hvis et undersøgelsesspørgsmål f.eks. vedrører patienternes holdninger og præferencer til de enkelte interventioner, er det ofte ikke muligt at belyse undersøgelsesspørgsmålet i en sammenlignende kontekst, idet patienter ikke nødvendigvis har erfaring med flere af de undersøgte interventioner.

Der kan i protokollen angives anvisninger til den konkrete metodik ift. belysningen af undersøgelsesspørgsmål, herunder om evidensen skal være af komparativ karakter, eller det vurderes relevant at indhente ny empiri for at besvare undersøgelsesspørgsmålet, mv.

4.2 Udarbejdelse af HTA

Når HTA-protokollen foreligger, udarbejdes HTA'en i henhold til denne og nedenstående metodiske afsæt.

4.2.1 Evidensgrundlag

HTA'er kan udarbejdes med inddragelse af forskellige evidens typer, som fagudvalget efterfølgende vurderer og opsummerer. Tabel 2 illustrerer evidens typerne og anvendelsen heraf til belysning af perspektiverne der kan indgå i en HTA. I udgangspunktet skal den eksisterende publicerede litteratur altid konsulteres først. Anvendelsen af evidens typerne er uddybet i nedenstående afsnit.

Tabel 2 – Visualisering af anvendelsen af evidens til belysning af Klinisk effekt og sikkerhed, Patient, borger og pårørende, Organisation og implementering, samt Sundhedsøkonomi.

*Upubliceret data anvendes i de tilfælde, hvor det vurderes at disse er mest informative for belysning af den konkrete problemstilling.

**Nyindhentet empiri og ekspertudsagn kan ikke anvendes som resultater, men kan anvendes som datagrundlag. Indhentningen af empiri og ekspertudsagn vil ofte være foregået i forbindelse med belysningen af Organisation og Implementering.

Evidens type	Klinisk effekt og sikkerhed	Patient, borger og pårørende	Organisation og implementering	Sundhedsøkonomi
Videnskabelig evidens fremfundet gennem systematisk litteratursøgning	✓	✓	✓	✓
Upubliceret data	(✓)*	✓	✓	✓
Videnskabelig evidens fremfundet gennem ikke-systematisk litteratursøgning	✓	✓	✓	✓
Grå litteratur	÷	✓	✓	✓
Nyindhentet empiri	÷	✓	✓	(✓)**
Ekspertudsagn	÷	✓	✓	(✓)**

4.2.1.1 Systematisk litteratursøgning og -håndtering

For at sikre systematik og transparens i forhold til datagrundlaget foretages en eller flere litteratursøgninger. Formålet er at identificere eksisterende publiceret litteratur, der belyser undersøgelsesspørgsmålene eller dele af undersøgelsesspørgsmålene.

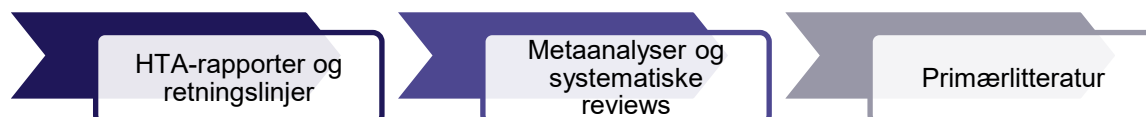
Der foretages i udgangspunktet altid systematiske litteratursøgninger efter videnskabelig litteratur med fokus på belysning af hvert af de perspektiver, der er inkluderet i HTA'en. For så vidt det er muligt, bør belysningen af perspektiverne tage udgangspunkt heri. Søgestrategien vil altid afhænge af PICO'en/PIROT'en og undersøgelsesspørgsmålene. Søgestrengene for de systematiske litteratursøgninger udarbejdes af SundKs søgespecialist(er) på baggrund af dialog med fagudvalget.

Fagudvalget er ansvarlige for opstilling af relevante in- og eksklusionskriterier, som de systematiske litteratursøgninger udarbejdes med udgangspunkt i. Fagudvalget kan opstille kriterier i relation til f.eks. årstal for publikation, tilstedeværelse af komorbiditet, alder på de(n) undersøgte patientpopulation(er), krav til procedurer/teknologier, mv. Valget af in- og eksklusionskriterier bør være funderet i en klinisk, faglig argumentation. Der kan opstilles forskellige in- og eksklusionskriterier for de respektive

perspektiver i HTA'en. De inkluderede in- og eksklusionskriterier dokumenteres i den endelige afrapportering.

Den eksisterende litteratur med relevans for den konkrete problemstilling identificeres gennem tre søgetrin, som vist i Figur 4. Der søges som udgangspunkt 10 år tilbage i tiden, medmindre der er særlige forhold vedrørende de undersøgte interventioner, der kræver en anden tidsperiode, for alle tre trin.

Figur 4 – Tretrinsraket for identifikation af eksisterende litteratur. HTA: *Health technology assessment*.



Eksisterende HTA-rapporter og evidensbaserede retningslinjer

Instituttet foretager en søgning efter eksisterende HTA-rapporter og evidensbaserede retningslinjer, som vedrører interventionerne i HTA'en. Søgningen foretages som udgangspunkt i INAHTA – International HTA-database, på websider hos relevante institutioner i sammenlignelige lande samt nationale institutioner. Dertil suppleres med søgning i PubMed og Embase.

Hvor der identificeres potentielt relevante HTA-rapporter eller evidensbaserede retningslinjer, vurderes det, om disse kan anvendes som datagrundlag for HTA'en. Vurdering tager udgangspunkt i redskabet *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument* (AGREE) og inkluderer bl.a. en vurdering af:

1. Om rammerne (f.eks. patientpopulation, effektmål, komparator mv.) for den fundne HTA eller retningslinje er i tråd med HTA-protokollen.
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.

Situationer kan opstå, hvor dele af, men ikke alt i en identificeret HTA kan anvendes til belysning af undersøgelsesspørgsmålene i HTA'en under udarbejdelse, eller hvor der er behov for at supplere HTA's fund. Det kan f.eks. være relevant at opdatere søgninger for HTA'er af ældre dato, hvorved det samlede datagrundlag evt. suppleres med yderligere studier og nye analyser kan være nødvendige. Det kan også være, den identificeret HTA ikke inkluderer alle de informationer, der efterspørges i HTA'en under udarbejdelse, eller hvor de inkluderede fund ikke vurderes relevante i dansk praksis. Det kan f.eks. være fund inden for Organisation og implementering i internationale HTA-rapporter da organisatoriske forhold ofte er forskellige mellem lande. HTA'ens resultater vil derfor ikke med sikkerhed være overførbare.

Metaanalyser og systematiske reviews

Identifikation af metaanalyser og systematiske reviews (sekundær litteratur) sker efter samme metode som beskrevet for HTA-rapporter og retningslinje. Søgningen tilrettelægges med udgangspunkt i behovet for udfoldelse af protokollens undersøgelsesspørgsmål. Ved søgningerne tages der udgangspunkt i PICO/PIROT-specifikationen.

Litteratursøgningen efter reviews og metaanalyser 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.

Relevansen af de forskellige databaser afgøres af problemstillingen i den konkrete HTA og i samarbejde med SundKs søgespecialist(er).

Primærlitteratur til Klinisk effekt og sikkerhed

Klinisk effekt og sikkerhed belyses altid med udgangspunkt i en systematisk litteratursøgning efter videnskabelige studier, der undersøger den kliniske effekt og sikkerhed af de inkluderede interventioner. Hvis der ikke eksisterer publicerede HTA-rapporter, retningslinjer eller sekundær litteratur, der kan belyse den definerede PICO/PIROT, søges der efter primærlitteratur. Hvis der eksisterer relevant sekundærlitteratur, hvor der er behov for en opfølgende søgning i primærlitteraturen, søges der fra datoen for den seneste søgning der er foretaget i sekundærlitteraturen. For at sekundærlitteratur kan anvendes, skal reviews vurderes ved anvendelse af et valideret værktøj såsom *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR-2)*.

I særlige tilfælde kan belysningen af Klinisk effekt og sikkerhed tage udgangspunkt i upubliceret data. Der henvises til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts *notat for anvendelse af upublicerede og fortrolige data i HTA, sundhedsøkonomiske analyser og budgetkonsekvensanalyser i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut* for yderligere information om anvendelse af upublicerede data.

I tillæg kan belysningen af Klinisk effekt og sikkerhed også inddrage videnskabelig evidens fremfundet gennem ikke-systematiske søgninger, f.eks. ved identifikation af kilder, der publiceres efter den systematiske litteratursøgning, er gennemført. Perspektivet kan dog ikke belyses udelukkende gennem en ikke-systematisk litteratursøgning.

Der gennemføres ikke nye videnskabelige studier for at belyse Klinisk effekt og sikkerhed.

Søgningen efter primærlitteratur foretages som minimum i følgende databaser:

- PubMed
- Embase
- Cochrane Library – Trials (CENTRAL).

Primærlitteratur til Patient, borger og pårørende samt Organisation og implementering

Patient, borger og pårørende, samt Organisation og implementering belyses altid med udgangspunkt i en systematisk litteratursøgning efter videnskabelige studier. Da undersøgelsesspørgsmål inden for disse perspektiver ofte fokuserer på meget specifikke elementer af den kliniske problemstilling, kan det være nødvendigt at målrette den systematiske litteratursøgning med definerede søgefiltre for at opnå meningsfulde søgeresultater. Dette gøres i samarbejde med SundKs søgespecialist(er).

Særligt for Patient, borger og pårørende, samt Organisation og implementering er der en opmærksomhed på, at den videnskabelige litteratur ikke altid er direkte overførbart til danske forhold. Det vil for undersøgelsesspørgsmål med fokus på patientforløb og arbejdsgange derfor ofte være relevant at konsultere grå litteratur, da denne ofte i højere grad end den internationale videnskabelige litteratur reflekterer dansk klinisk praksis. I tillæg kan det være relevant at supplere belysningen af disse perspektiver med indsamling af empiri eller ekspertudsagn. Det er kun relevant at indhente ny empiri, så vidt det ikke er muligt at belyse undersøgelsesspørgsmål fyldestgørende med udgangspunkt i den eksisterende litteratur, herunder videnskabelig og grå litteratur.

Søgningen efter primærlitteratur foretages bl.a. i følgende databaser:

- PubMed
- Embase
- CINAHL
- PsycINFO

Ved behov kan andre databaser anvendes. Dette aftales i samarbejde med SundKs søgespecialist(er).

Primærlitteratur til Sundhedsøkonomi

Sundhedsøkonomi belyses altid med udgangspunkt i en systematiske litteratursøgning efter publicerede sundhedsøkonomiske studier. Der henvises til SundKs metodevejledning i sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalyse for en mere detaljeret beskrivelse af evidensgrundlag, herunder in- og eksklusionskriterier mv. for søgning.

Søgningen efter primærlitteratur foretages i følgende databaser:

- PubMed
- Embase
- CINAHL

Ved behov kan andre databaser anvendes. Dette aftales i samarbejde med SundKs søgespecialist(er).

Hvis det ikke er muligt at belyse Sundhedsøkonomi med udgangspunkt i den videnskabelige litteratur og det er nødvendigt at udarbejde *de novo* sundhedsøkonomiske analyser, tages der udgangspunkt i en lang række andre kilder, herunder videnskabelige kilder, epidemiologiske data, fund fra Klinisk effekt og Sikkerhed, fund fra Organisation og implementering, ekspertudtalelser, mv., jf. SundKs metodevejledning i sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalyse.

Efterbehandling af søgeresultater

Alle litteratursøgninger med valg af databaser (inkl. udbyder), søgestreng fra alle databaser samt dato for søgning dokumenteres. To medarbejdere screener de identificerede søgeresultater jf. PICO/PIROT-specifikation og eventuelle yderligere in- og eksklusionskriterier.

Der screenes først på titel- og abstract-niveau og derefter ved gennemlæsning af fuldtæst. Uenighed mellem screenere løses ved konsensus. Udvælgelsesprocessen bliver dokumenteret i et PRISMA-flowdiagram (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). En liste af fuldtæststartikler med eksklusionsgrund vil fremgå af HTA-rapporten. Fagudvalget bidrager til den endelige udvælgelse af den identificerede litteratur. Udvælgelsen af litteratur sker separat for de inkluderede perspektiver, hvorfor disse dokumenteres særskilt.

Der henvises i øvrigt til *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (kapitel 4) (11) for god praksis vedrørende søgning efter og udvælgelse af litteratur.

Grå litteratur

I tilfælde, hvor HTA'ens perspektiver eller dele af disse ikke behørigt kan belyses med udgangspunkt i eksisterende publiceret og fagfællebedømt litteratur, kan andre kilder til litteratur anvendes, herunder 'grå litteratur' iht. Tabel 2. Grå litteratur, også kaldet grå publikationer, er ikke-*peer-reviewed* akademiske eller videnskabelige publikationer. De kan derfor ikke findes via de bibliografiske databaser såsom PubMed og Cochrane Library, men fremfindes ofte igennem ikke-systematisk søgning via websider, mv.

Eksempler på grå litteratur inkluderer:

- Rapporter fra forskningsinstitutioner eller myndigheder
- Afhandlinger og specialer
- Konferencepapirer og arbejdsrapporter
- Tekniske dokumenter og interne virksomhedsrapporter

Grå litteratur kan være særligt værdifuld i relation til belysningen af perspektiverne Patient, borger og pårørende samt Organisation og implementering, da den kan indeholde unikke og specialiserede oplysninger, herunder informationer som er relevante i dansk kontekst, som ikke nødvendigvis er tilgængelige i akademiske publikationer. Det kan dog være en udfordring at verificere kvaliteten og troværdigheden af disse kilder.

4.2.1.2 Empiriindsamling

- Hvis evidensgrundlaget, der er tilgængeligt i den videnskabelige og grå litteratur, ikke er fyldestgørende, kan der indsamles empiri; dog ikke for belysningen af Klinisk effekt og sikkerhed. Det er et kriterie for igangsættelse af indsamling af empiri, at den indsamlede empiri forventes at: bidrage med viden som potentielt kan være udslagsgivende for Rådets anbefaling
- bidrage med viden som øger implementerbarheden af Rådets anbefaling

Empiriindsamlingen kan dog kun gennemføres for så vidt der er tilstrækkelige ressourcer tilgængelige til indhentningen af data, herunder en realistisk tidshorisont og arbejdskraft til indhentningen af en meningsfuld informationsmængde.

Hvis ovenstående kriterier er opfyldt, kan der igangsættes indsamling af empiri. I den forbindelse besluttet, hvilken undersøgelsesmetode og hvilket design for indhentningen af empirien, der skal anvendes for belysning af de(t) konkrete undersøgelsesspørgsmål, hvor der mangler evidens.

Der kan i belysningen af perspektiverne Patient, borger og pårørende samt Organisation og implementering anvendes både kvalitative og kvantitative undersøgelsesmetoder. Valget af metode afhænger af, hvad der ønskes undersøgt vha. empiriindsamlingen.

Kvalitativ evidens

Kvalitative undersøgelser såsom interviews kan bl.a. producere viden om subjektive og individuelle bruger⁵- og patientoplevelser. I de situationer hvor der er behov for at indsamle empiri ved hjælp af kvalitative metoder, skal det besluttes hvilken kvalitativ metode, der er mest hensigtsmæssig at anvende til generering af ny data. Listen nedenfor indeholder den værktøjskasse, som der kan anvendes, når det er blevet vurderet, at der er behov for at indsamle nye kvalitative data:

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

Den eksakte tilgang til indhentning og analyse af de kvalitative data beror på den konkrete problemstilling, der ønskes undersøgt. Det er derfor ikke muligt at angive en standardiseret tilgang til indhentning af kvalitative data. 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. Der henvises til eksterne kilder for introduktion til god praksis inden for kvalitativ forskning, f.eks. (12, 13).

Ekspertudtalelser

I tilfælde hvor ekspertudtalelser forventes at kunne bidrage med nødvendig information, kan disse anvendes. Det bør tilstræbes, at respondentens erfaringer og viden er repræsentativ for klinisk praksis, patientgruppen eller organisationen, afhængigt af, hvad udtalelserne skal vedrøre.

Kvantitativ evidens

Det er kun relevant at indhente nye kvantitative data, hvis tilstrækkelige data ikke kan findes i den videnskabelige eller grå litteratur. Indhentning af kvantitative data vil f.eks. kunne ske ved en spørgeskemaundersøgelse, hvor spørgeskemaet enten er udviklet til den konkrete HTA, eller ved brug af et eksisterende spørgeskema. HTA'en kan potentielt informeres af eksisterende kvantitative data, såsom PRO-data, hvis disse eksisterer. Inden der evt. iværksættes en spørgeskemaundersøgelse, bør det derfor undersøges, om der f.eks. findes PRO-data, som kan være indsamlet til kvalitetsudviklingsformål inden for SundKs arbejde, som kan anvendes. Hvis det vurderes, at der bør udføres en spørgeskemaundersøgelse, skal det vurderes, om det er muligt at anvende eksisterende, eventuelt validerede spørgeskemaer. Dette kunne f.eks. være *patient reported outcomes* (PRO)-spørgeskemaer, som er tilgængelige på PRO-spørgeskemabank (pro-danmark.dk).

Vurderes det, at information kun kan indhentes gennem spørgeskema(er) udviklet specifikt til formålet, skal dette gøres i henhold til god praksis inden for udarbejdelse af spørgeskemaundersøgelser. Der henvises til eksterne kilder for introduktion til god praksis inden for udarbejdelse af spørgeskemaundersøgelser, f.eks. (14).

⁵ 'Bruger' kan her f.eks. dække over sundhedsprofessionelle, hvis disse er brugere af alternativerne i praksis. Dette kan f.eks. være tilfældet, hvor interventionerne består 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 de klinikere, der skal ultralydsscanne af den akut syge patient. Her kan f.eks. interviews med klinikere anvendes i belysning af, hvordan interventionerne kan anvendes og implementeres i den praksisnære organisation og behandlingssituationen.

4.2.1.3 Evidensvurdering

Kvaliteten af den anvendte evidens vurderes bl.a. mhp. at afgøre, hvilken tillid, der kan tillægges den eksisterende, publicerede evidens. Der udarbejdes kun standardiserede evidenskvalitetsvurderinger på publicerede, videnskabelige studier. Det er ikke muligt eller relevant at vurdere kvaliteten af f.eks. nyindhentet empiri og ekspertvurderinger, ligesom det i regi af SundK heller ikke er standard at udarbejde evidenskvalitetsvurderinger for rapporter fra forskningsinstitutioner eller myndigheder, konference- og arbejdsrapporter, tekniske dokumenter, mv.

Vurderingen af evidens kvalitet udføres separat inden for de perspektiver, der er inkluderet i HTA'en. For at have en standardiseret tilgang til vurderingen af evidensens kvalitet, tages der udgangspunkt i de værktøjer, der er angivet i Tabel 3.

Klinisk effekt og sikkerhed belyses typisk med udgangspunkt i ét eller flere kliniske studier. Risikoen for bias⁶ for disse vurderes ved hjælp af et passende redskab afhængigt af hvilken studietype, der er tale om (RCT; observationelt studie, mv.; se Tabel 3). Efterfølgende benyttes GRADE-metodikken til at belyse evidensgrundlagets kvalitet for hvert af de effektmål, der er inkluderet i vurderingen (15). På baggrund af GRADE-vurderingen kan det overordnede evidenskvalitetsniveau italesættes. Yderligere information om vurdering af evidensens kvalitet i Klinisk effekt og sikkerhed fremgår af afsnit 4.2.2.

I belysningen af **Patient, borger og pårørende** og **Organisation og implementering** kan det være relevant at inddrage fund bl.a. fra kvalitative studier, som kvalitetsvurderes på studieniveau ved brug af CASP-tjeklisten (16). Hvor relevant anvendes øvrige evidenskvalitetsvurderingsredskaber, som angivet i Tabel 3.

For **Sundhedsøkonomi** evalueres i højere grad overførbare af studier for at understøtte en vurdering af deres relevans i dansk kontekst. Det er kun relevant at vurdere overførbare af de sundhedsvidenskabelige studier, for så vidt de anvendes direkte som evidensgrundlag til belysning perspektivet, jf. SundKs metodevejledning i sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalyse. Hvor de videnskabelige studier anvendes som inspirationskilder er det ikke nødvendigt at vurdere overførbare af de pågældende studier. Overførbare af sundhedsøkonomiske studier evalueres iht. beskrivelsen i SundKs metodevejledning i sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalyse.

Den systematiske vurdering af evidenskvaliteten foretages med værktøjerne i Tabel 3 og suppleres med en kvalitativ vurdering med udgangspunkt i den konkrete problemstilling, som undersøges. Vurderingen af evidenskvaliteten inddrages i forbindelse med opsummeringen af fundene inden for hvert HTA'ens inkluderede perspektiver.

⁶ Bias i videnskabelige studier refererer til systematiske fejl, skævheder eller påvirkninger, der kan forvride resultaterne og deres fortolkning. Det kan føre til konklusioner, der ikke afspejler virkeligheden eller emnet, der undersøges. Bias kan underminere pålideligheden af resultaterne og deres anvendelighed.

Tabel 3 – Værktøjer til vurdering af evidensgrundlag.

Evidensgrundlag	Værktøjer	Fokus for vurdering
Sekundærlitteratur		
Guidelines/eksisterende HTA-rapporter	AGREE-II (<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument</i>) (17)	Evidenskvalitet
Systematiske oversigtartikler (<i>systematic reviews</i>) vedr. randomiserede og ikke-randomiserede studier	AMSTAR-2 (<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>) (18)	Evidenskvalitet
Primærlitteratur		
Tværsnitsstudier	AXIS (<i>Appraisal tool for Cross-sectional studies</i>) (19)	Metodisk kvalitet
Kvalitative studier	CASP (<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>) (16)	Metodisk kvalitet, resultaternes validitet, samt relevans for praksis
Studier af diagnostisk præcision	QUADAS-2 (<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2</i>) (20)	Risiko for bias
Randomiserede studier	RoB-2 (<i>Cochrane Risk of Bias tool version 2</i>) (21)	Risiko for bias
Observationelle studier	ROBINS-I (<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i>) (22)	Risiko for bias
Sundhedsøkonomiske studier	SundKs metodevejledning i sundhedsøkonomisk analyse og budgetkonsekvensanalyse	Overførbarhed

4.2.2 Klinisk effekt og sikkerhed

I perspektivet vedr. Klinisk effekt og sikkerhed dokumenteres en eller flere interventioners effekt og sikkerhed sammenlignet med én eller flere komparatorer. Formålet med Klinisk effekt og sikkerhed er at skabe et transparent og systematisk identificeret evidensgrundlag, så det kan vurderes, om der er en fornuftig balance mellem en interventions sundhedsgevinster og skadevirkninger. Til dette formål benyttes metoder, der er at sammenligne med metoder, der ofte benyttes til at udarbejde systematiske oversigtsartikler (reviews). I udgangspunktet udarbejdes denne afdækning baseret på publiceret, fagfællebedømt evidens.

4.2.2.1 Undersøgelsesspørgsmål

På baggrund af de prædefinerede PICO/PIROT formuleres ét eller flere kliniske undersøgelsesspørgsmål til at afdække den klinisk effekt og sikkerhed forbundet med interventionerne, der er inkluderet i HTA'en. Dette vil typisk resultere i ét undersøgelsesspørgsmål pr. PICO/PIROT. Ordlyden på undersøgelsesspørgsmålet vil ofte afspejle følgende eller sammenlignelige fokus:

"Er der relevante forskelle i kliniske effekt- og sikkerhedsmål mellem intervention A, B og C for patientpopulationen?"

Ordlyden tilpasses den konkrete PICO/PIROT.

4.2.2.2 Valg af effektmål

I forbindelse med udarbejdelsen af HTA-protokollen defineres population, intervention og komparator. Herefter defineres HTA'ens effektmål. Effektmålene er de effekt- og sikkerhedsparametre⁷, som det vurderes, at interventionerne mest behørigt kan evalueres med afsæt i. Antallet af effektmål bør i udgangspunktet begrænses til maksimalt syv og bør i videst mulige omfang være patientrelevante, dvs. effektmålene skal så vidt muligt afspejle patientens symptomer, funktionsevne, vitalstatus eller helbred. For visse sygdomsområder er der udarbejdet standardiserede effektmålsæt⁸. Hvis der findes et standardiseret effektmålsæt for det pågældende sygdomsområde, bør dette danne grundlag for drøftelsen om relevante effektmål. Effektmålene vægtes på baggrund af hvor væsentlige, de anses at være, jf. GRADE-metoden.

I HTA-protokollen angives også de konkrete måle-/opgørelsesmetoder, som vurderes mest hensigtsmæssige for hvert effektmål, og, hvis relevant, defineres ved hvilken opfølgningstid, effektmålet ønskes opgjort. I de tilfælde hvor det vurderes, at flere målemetoder eller opfølgningstider er acceptable, angives disse i prioriteret rækkefølge. Måle- og opgørelsesmetoderne præspecificeres i HTA-protokollen, så vurderingen af den kliniske effekt og sikkerhed er transparent, og for at undgå mulig bias i udvælgelse af måleenheder.

Definitionen af målemetoder afhænger af typen af effektmål. For dikotome effektmål vil måleenheden typisk være et udtryk for en forskel i sandsynligheden for, at patienten oplever en hændelse. For nogle dikotome effektmål vil det være relevant at definere den hændelse, som effektmålet undersøger. Der kan for et effektmål som 'sygdomsprogression' f.eks. findes forskellige definitioner af, hvornår en patient anses som værende progredieret. For kontinuerte effektmål vil måleenheden beskrive hvilken skala, effektmålet bør måles med. I tilfælde hvor der findes flere måleenheder for et effektmål, og hvor det er muligt at konvertere mellem disse, angives den måleenhed, der konverteres til i protokollen.

Det skal overvejes, om effekten ønskes opgjort efter en bestemt opfølgningstid. I udgangspunktet anvendes den længst mulige opfølgningstid, medmindre andet er angivet. Ønskede opfølgningstider kan også defineres som intervaller af opfølgningstider, såsom kort (<6 måneder) eller som et interval (6-8 måneder). Dette vil foranledige en gruppering af studier, hvis opfølgningstid passer på de ønskede opfølgningstider. De ønskede opfølgningstider skal være klinisk meningsfulde.

Sikkerhedsmål

Sikkerhed, f.eks. i form af uønskede hændelser skal som hovedregel, opgøres gennem mindst ét selvstændigt effektmål. Med sikkerhedsmål refereres der til patientoplevede hændelser, som er uønskede. Oftest vil disse være benævnt 'uønskede hændelser' eller 'bivirkninger'⁹. Sikkerhed vil derfor ofte være opgjort ved måleenheden 'Andel patienter der oplever mindst én uønsket hændelse/bivirkning', men kan også belyses med som 'Andel af patienter som ophører behandling grundet en uønsket hændelse/bivirkning'. De konkrete målemetoder og redskaber vil variere fra sag til sag.

⁷ I perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed referer 'sikkerhed' til f.eks. risiko for bivirkninger, skader og/eller uønskede hændelser, patienten måtte opleve i relation til den korrekte anvendelse af en intervention, f.eks. en given sundhedsteknologi. 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.

⁸ *Core Outcome Set* (COS) udarbejdes af COMET initiativet, og publiceres på deres hjemmeside: <https://www.comet-initiative.org/>

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

Uønskede hændelser kan variere i sværhedsgrad og deres alvorlighed. Af denne grund kan det i nogle situationer være passende at opgøre sikkerhedsmålet efter sværhedsgrad. Sværhedsgrad af uønskede hændelser kan defineres på flere måder, f.eks. CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (23). Ligeledes kan uønskede hændelser opdeles efter alvorligheden af hændelsen. Alvorlige uønskede hændelse defineres ofte som hændelser der er livstruende, resulterer i død, nødvendiggør hospitalsindlæggelse, eller resulterer i svær og permanent invalidering (24, 25). Opgørelsen af uønskede hændelser kan suppleres med en deskriptiv opgørelse af hændelser observeret i litteraturen, hvorved hyppighed og alvorlighed kan vurderes for både intervention og komparator.

Helbredsrelateret Livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet skal i udgangspunktet opgøres gennem mindst ét effektmål. Livskvalitet kan belyses med både generiske og sygdomsspecifikke instrumenter, og effektmålet skal som minimum belyses med ét generisk instrument. Der findes flere validerede generiske værktøjer til måling af patienternes helbredsrelateret livskvalitet. Instrumenter såsom *EuroQoL-5Dimensions-5 Levels* (EQ-5D-5L) spørgeskemaet eller *Short Form-36* (SF-36) foretrækkes.

Surrogatmål

Et surrogatmål er et effektmål som indirekte belyser en interventions effekt på et patientrelevant effektmål. Det kan være relevant at inddrage surrogatmål i tilfælde hvor data på interventioners effekt på patientrelevante effektmål ikke findes. Surrogatmål kan f.eks. være biomarkører, som er et objektivt effektmål for biologiske processer, men som kan substituere andre indirekte effektmål (25).

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

Vægtning af effektmål

Jf. GRADE-metodikken vægtes effektmålene med afsæt i hvor vigtige, de anses at være for valget mellem interventioner. Vægtningen foretages for hvert effektmål, med følgende kategorier:

- Kritisk
- Vigtig
- Mindre vigtig

Vægtningen fastsættes i HTA-protokollen, og benyttes i vurderingen af evidenskvaliteten (se afsnittet 'Evidensvurdering', s. 31). Kun effektmål som vurderes kritiske eller vigtige indgår i protokollen og HTA-rapporten. I udgangspunktet bør maksimalt fem effektmål være kritiske.

Helbredsrelateret livskvalitet vægtes altid som værende kritisk, medmindre der er konkrete argumenter imod dette. Surrogatmål vægtes altid som værende vigtig, såfremt de er relevante for HTA'en.

Mindste kliniske relevante forskel

Den mindste klinisk relevante forskelle (MKRF) er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, som vurderes at have klinisk betydning for patienten, og som i klinisk praksis er afgørende for, om én intervention vil være at foretrække frem for en anden. MKRF er dermed specifik for patientpopulationen og nuværende standardbehandling og uafhængig af hvilken intervention, der undersøges.

MKRF defineres i HTA-protokollen for at undgå subjektive vurderinger af relevansen af en observeret effektforskel. For visse sygdomsområder findes evidensbaserede MKRF for en given patientpopulation. I disse tilfælde skal disse studier inddrages i diskussionen og fastsættelsen af MKRF. Hvis MKRF ikke er undersøgt i litteraturen, baseres denne på klinisk erfaring og inddragelse af patientpræferencer.

De anvendte MKRF benyttes også i vurderingen af evidensens kvalitet (jf. GRADE; se Tabel 3).

Effektmål i forbindelse med diagnostik

Undersøgelser af diagnostiske interventioner adskiller sig fra undersøgelser af andre typer af interventioner, hvilket medfører at en anden metodisk fremgangsmåde følges. Diagnostiske teknologier har en indirekte effekt på helbredet hos patienten, da disse informerer behandlingsvalg, som herefter potentielt har en effekt på symptomer, dødelighed, mv. hos patienten. Sådanne effekter belyses bedst med *end-to-end*. Findes disse ikke, fokuserer HTA'en på diagnostisk akkuratease. Relevante effektmål vil som minimum være surrogatmålene 'sensitivitet' og 'specificitet', men også andre effektmål kan inddrages såsom testens positive- og negative prædiktive værdier. Diagnostisk akkuratease bestemmes typisk i tværsnitsstudier, hvorfor en opfølgningsperiode ikke fastsættes i protokollen.

Mindst kliniske relevante forskel i forbindelse med diagnostik

MKRF for undersøgelser vedr. diagnostiske teknologier med fokus på diagnostisk akkuratease adskiller sig fra MKRF, der anvendes for interventioner. Konsekvenserne af anvendelsen af en diagnostisk test afhænger af prævalensen af måltilstanden i den patientgruppe, hvor testen skal implementeres, samt testens rolle i forhold til andre tests. MKRF for diagnostisk akkuratease fastsættes derfor som antallet af falsk negative og falsk positive fund pr. 1000 testede personer. Ved fastsættelse af MKRF er det vigtigt at have testens rolle for øje og betydningen af falsk negative og falsk positive fund på det videre patientforløb.

4.2.2.3 Studiedesigns

Protokollen kan indeholde inklusion- og eksklusionskriterier for den evidens, der ønskes for evidensgrundlaget for Klinisk effekt og sikkerhed, herunder de ønskede studiedesigns. Interventioners kliniske effekt og sikkerhed belyses bedst igennem randomiserede lodtrækningsforsøg (RCT'er; *randomized controlled trials*), men der kan være situationer, hvor gennemførslen af sådanne studier ikke er plausible, mulige eller etisk forsvarlige. Der kan også være situationer, hvor det vurderes, at den eksterne validitet af eventuelle RCT'er er begrænset, f.eks. hvis de pågældende RCT'er er af ældre dato, og interventioner, f.eks. teknologier, forventeligt har udviklet sig siden deres gennemførsel. I sådanne situationer kan det vurderes, om både RCT'er og observationelle studier skal inkluderes i evidensgrundlaget¹⁰.

Ved brug af observationelle data foretages på samme måde som for RCT'er, en vurdering af risiko for bias, herunder *confounders*, selektionsbias, mv. Observationelle studier kan ekskluderes, hvis det vurderes at rumme så tilstrækkelig høj risiko for bias, at det forventeligt vil virke misvisende for vurderingen af behandlingseffekten.

¹⁰ Med observationelle studier menes der i denne kontekst studier, hvori fordeling af patienter i behandlingsarme ikke foregår tilfældigt eller som led i studiets udførelse.

4.2.2.4 Brug af sekundær litteratur

Belysningen af perspektivet klinisk effekt og sikkerhed kan tage udgangspunkt i sekundærlitteratur i hhv. til afsnit 4.2.1.1. Sekundær litteratur kan være relevant som kilde til evidens, effektestimater og/eller evidenskvalitetsvurderinger. Ved brug af sekundær litteratur såsom HTA-rapporter, guidelines og systematiske reviews foretages der en evidenskvalitetsvurdering af denne. Brugen af sekundær litteratur tager udgangspunkt i en vurdering af om kildens P, I, og C er sammenlignelige til HTA'ens opstillede PIC.

Ved brug af sekundær litteratur foretages altid en vurdering af kildens litteratursøgning. Afhængigt af hvornår søgningen i sekundærkilden er foretaget, kan denne opdateres med henblik på at medtage det nyeste evidens. Hvis litteratursøgningen ikke kan valideres og hvis der skal mere end to HTA-rapporter, guidelines eller systematiske reviews til for at afdække alle effektmål foretages en systematisk litteratursøgning efter primærlitteratur jf. processen i afsnit 0.

4.2.2.5 Analyse af ekstraherede data

Af protokollen fremgår hvilke sammenligninger, der ønskes foretaget, samt hvilke effektmål der ønskes belyst. Muligheden for at belyse disse sammenligninger er afhængig af den tilgængelige evidens.

Opgørelse af effektforskelle

For dikotome effektmål opgøres effektforskelle både på den relative og absolutte skala. Statistiske analyser, såsom metaanalyser, vil blive udført på den relative skala (f.eks. *hazard ratio* [HR] eller *risk ratio* [RR]). Herefter vil det resulterende relative mål blive omregnet til absolut effektforskel (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; *mean difference*). I situationer hvor flere måleinstrumenter er brugt i den inkluderede evidens for det samme effektmål, vil effekten blive målt som *standardized mean difference* (SMD). Sådanne tilfælde vil være overvejet i forbindelse med protokollen, hvori der ligeledes er defineret et foretrukket måleinstrument. Effektforskellen vil blive omregnet til det foretrukne måleinstrument, så den kliniske relevans kan vurderes, såfremt dette er muligt.

Alle effektestimater præsenteres med relevante usikkerhedsestimater.

For hvert effektmål angives for hvert studie hvilken population, der er brugt i analysen (*intention-to-treat* (ITT)¹¹ eller *per-protocol* (PP)¹²). Om muligt tages der udgangspunkt i ITT-populationen.

Justerede effektestimater

I RCT-studier kan der være foretaget prædefinerede, justerede analyser for ét eller flere effektmål. Hvis et studie indeholder sådanne analyser, præsenteres både det justerede og ujusterede effektestimater fra studiet. En eventuel efterfølgende evidenssynthese vil tage udgangspunkt i det justerede estimat, men der vil blive udført sensitivitetsanalyse ved brug af de ujusterede tal.

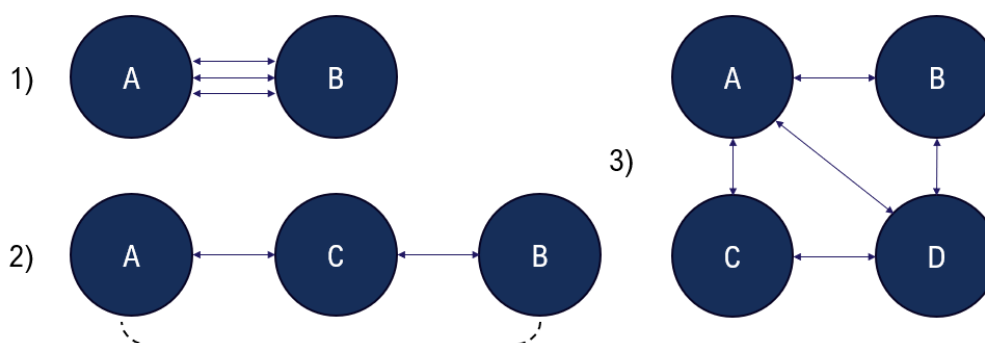
¹¹ Under *intention-to-treat*-princippet analyseres samtlige patienter i den behandlingsarm de er randomiseret til, uanset som de faktisk har modtaget behandlingen, eller overgået til komparatorarmen.

¹² *Per-protocol* analyser ekskluderer patienter der ikke følger studieprotokollen. Sådanne analyser vil derfor indeholde en mindre datamængde end ITT-analyser.

Ved inklusion af observationelle studier (se afsnit 4.2.2.3) tages der altid udgangspunkt i justerede estimater, medmindre studiet benytter sig af matching eller lignende metoder til justering for eventuelle bias (26).

Evidenssyntese

Afhængigt af det inkluderede evidensgrundlag kan forskellige evidenssyntesemetoder være relevante at anvende for hvert effektmål. Dette afsnit beskriver forskellige scenarier, og den dertilhørende syntesestrategi. Hvis der afviges fra nedenstående, vil der blive redegjort for dette i forbindelse med afrapporteringen. Randomiserede og observationelle data analyseres særskilt, jf. gældende retningslinjer (26).



Figur 5 – Illustration af mulige analysescenarier. Cirklernerne illustrerer interventioner, mens stregerne mellem dem illustrerer studier identificeret af den systematiske litteratursøgning. 1) Interventionen A ønskes sammenlignet med komparatoren B, og der foreligger 3 studier. I denne situation vil der skulle foretages en parvis metaanalyse af de tre studier, hvis metodiske forsvarligt. 2) Det ønskes at sammenligne intervention A med komparator B, men der foreligger ikke direkte sammenlignede evidens. Der foreligger dog studier der sammenligner både A og B med den fælles komparator C, hvorfor der muligvis kan foretages en indirekte sammenligning. 3) Det ønskes at bestemme hvilken af 4 interventioner der medfører den største effekt, og der foreligger både direkte og indirekte evidens. I dette tilfælde vil der kunne foretages en netværksmetaanalyse.

Direkte sammenligninger

Foreligger der mere end ét direkte sammenlignende studie (Figur 5, scenarie 1)), vil resultaterne fra disse blive aggregeret i en parvis metaanalyse, hvis forudsætningerne herfor er opfyldt. I udgangspunktet vil der blive foretaget en såkaldt *random-effects* metaanalyse for at inkorporere usikkerheden der knytter sig til forskellen mellem de inkluderede studier. Såfremt studierne anses som værende tilpas sammenlignelige kan en *fixed-effects* metaanalyse overvejes. Metaanalytiske metoder er yderligere beskrevet i Cochrane Håndbog for systematiske oversigtsartikler for interventioner, samt relevante vejledninger i kvantitativ evidenssyntese udarbejdet i forbindelse med den europæiske HTA-forordning (27, 28).

Metaanalyser præsenteres i rapporten ved hjælp af forest plots, hvori relevante effektstørrelser fremgår, samt relevante mål på heterogenitet.

Indirekte sammenligninger og netværksmetaanalyser

For nogle sammenligninger kan det forekomme, at der ikke findes studier, der direkte belyser denne. I sådanne tilfælde kan det være relevant at undersøge, om der eksisterer evidens, der belyser interventionernes effekt sammenlignet med en fælles komparator (Figur 5, scenarie 2)). Ofte vil en fælles komparator være placebo eller *sham*. I sådanne tilfælde er det muligt at udføre en indirekte sammenligning for at beregne de relevante effektforskelle. Der findes forskellige statistiske metoder til

udførelsen af indirekte sammenligninger. Hvis der er ét studie, der sammenligner hver intervention mod en fælles komparator, kan Bucher's metode benyttes (29). Hvis der findes flere studier, kan det i stedet være relevant at benytte metoder indenfor netværksmetaanalyse (NMA).

Det kan ligeledes være relevant at udfører en NMA, hvis flere interventioner ønskes sammenlignet indbyrdes. NMA'er gør det muligt at kombinere både direkte og indirekte evidens, men kræver, at relevante interventioner er forbundet i et netværk af evidens (Figur 5, scenarie 3)) (30). NMA'er kan dermed udføres hvis:

1. mere end to interventioner ønskes sammenlignet, eller
2. der foreligger både direkte og indirekte evidens for en given parvis sammenligning.

Ydermere gør NMA'er det muligt at rangere interventioner ud fra såkaldte P-scores, som indikerer sandsynligheden for, at en given intervention 'er bedst' for så vidt angår det pågældende effektmål.

Ved udførelse af NMA'er bør evidensgrundlaget kun berører relevante interventioner samt de komparatorer, der er nødvendige for at skabe et forbundet evidensnetværk.

Deskriptive sammenligninger

I nogle tilfælde vil det ikke være muligt at benytte ovenstående syntesemetoder til at opsummere evidensen og beregne effektforskelle, selv hvis der foreligger mere end ét studie for en sammenligning. Dette kan forekomme, hvis de inkluderede studier anses som for forskellige til at danne grundlag for enten metaanalyse eller netværksmetaanalyse. Ligeledes kan der være tilfælde, hvor en NMA kan udføres, men enkelte interventioner ikke er forbundet til evidensnetværket. I sådanne tilfælde præsenteres studieresultaterne deskriptivt.

Evidenssyntese af diagnostisk akkuratelse

Ved diagnostisk akkuratelse studier kan overstående metoder anvendes, hvis der er anvendt end-to-end studier. Oftest opgøres den diagnostiske akkuratessen i form af testens sensitivitet og specificitet. Disse mål er korreleret, altså internt afhængige, hvorfor ovenstående metoder ikke kan anvendes. Ved syntese af diagnostiske akkuratelse studier skelnes der mellem test, der anvender et binært resultat og test der anvender en tærskelværdi. I begge tilfælde benyttes statistiske metoder der kan tage højde for korrelationen mellem målene, såsom hhv. en bivariat model, eller en såkaldt hierarkisk *summary receiver operator curve* model (se evt. (6, 24, 25)). Evidenssyntese af diagnostiske teknologier fokuserer typisk på surrogatmålene *sensitivitet* og *specificitet*, hvorefter andre mål såsom prædiktive værdier kan beregnes, ved at antage en prævalens i den population hvor testen skal ibrugtages.

Studier af diagnostisk akkuratelse er forventeligt mere heterogene end studier af interventioner (6). Det vil derfor forventeligt oftere forekomme at evidenssyntese ikke er muligt. I disse tilfælde præsenteres studieresultaterne deskriptivt.

4.2.2.6 Evidenskvalitet

Når den komparative analyse er udført, vurderes tiltroen til evidensgrundlaget. Dette gøres ved brug af GRADE-metoden, hvor både studiernes risiko for bias, samt generaliserbarhed til en dansk kontekst vurderes. Vurderingen af evidensens kvalitet foretages i to trin. I første trin vurderes risiko for bias i hvert studie, og herefter vurderes tiltroen til evidensgrundlaget for hvert effektmål, på tværs af studier.

Vurdering af risiko for bias i primærstudier

Vurderingen af risiko for bias i primærstudier tager udgangspunkt i validerede tjeklister. Forskellige studiedesigns kan være præget af forskellige bias, og af denne grund afhænger valget af tjekliste af hvilket studiedesign, der vurderes. SundK benytter værktøjerne, der fremgår af Tabel 3.

GRADE-vurdering af evidenskvalitet

Efter vurderingen af primærstudiernes risiko for bias, foretages vurderingen af tiltroen til evidensen ved brug af GRADE-metoden. GRADE-vurdering foretages for hvert effektmål, på tværs af studier. Vurdering resulterer i enten høj, moderat, lav eller meget lav tiltro. Resultater fra RCT-studier er i udgangspunktet i høj tiltro, og denne kan sænkes gennem vurdering af følgende fem domæner:

1. Risiko for bias
2. Inkonsistens
3. Indirekte evidens
4. Unøjagtighed
5. Publikationsbias

Ved sammenligninger af en intervention med placebo eller *sham*, vurderes det, om studierne implementering af disse blindingsmidler er vellykket. I nogle tilfælde kan placebo eller *sham* have en effekt på patienternes helbred, og absolutte effektestimater fra disse studier vil derfor være underestimeret. Dette kan give anledning til at nedgraderer for indirekte evidens, enten én eller to gange.

Vurdering af kvaliteten af sekundærlitteratur

I forbindelse med den systematiske litteratursøgning søges der efter HTA-rapporter, kliniske retningslinjer, eller systematiske oversigtsartikler, med eller uden metaanalyse (se afsnit 0). HTA-rapporter og kliniske retningslinjer vurderes i udgangspunktet med værktøjet AGREE-II (se Tabel 3). Ofte vil det være relevant at benytte sig af delelementer fra HTA-rapporter eller kliniske retningslinjer. I disse tilfælde vurderes disse elementer med afsæt i værktøjet AMSTAR-2. Ligeledes, hvis der findes systematiske oversigtsartikler hvorpå perspektivet kan baseres, kvalitetsvurderes disse ved brug af værktøjet AMSTAR-2 (se Tabel 3). AMSTAR-2 udtaler sig om kvaliteten af oversigtsartiklen, og forholder sig ikke til tiltroen den bagvedliggende evidens. Af den grund kan det være relevant at vurderer dette ved brug af GRADE, eller at afrapportere artiklens GRADE-vurdering, hvis denne er tilgængelig.

4.2.3 Patient, borger og pårørende

Formålet med nærværende perspektiv er at belyse patient, borger og pårørendes oplevelser med en given intervention. Dette med henblik på at tydeliggøre eventuelle tilsigtede eller utilsigtede perspektiver, der opleves af patienter, borgere og pårørende.

Med begrebet 'patient', 'borger' og 'pårørende' forstås bruger eller pårørende til én bruger af en given intervention. Begrebet patient vil blive anvendt som forståelsesramme, men rummer både patienter og borgere.

Perspektivet vil blive belyst, for så vidt mindst et af de følgende punkter gør sig gældende:

- Det forventes, at interventionerne påvirker patienternes/borgernes oplevelse af behandlingsforløb eller hverdagsliv væsentligt forskelligt.
- Der er usikkerhed om patienters/borgeres villighed og mulighed, herunder compliance, til at anvende en eller flere af de undersøgte interventioner, som kan påvirke anvendelsen og herunder effekten af interventionerne i væsentlig grad.
- Det forventes, at de undersøgte interventioner kræver væsentligt forskellig pårørendeinvolvering i relation til deres anvendelse.

Sundhedsprofessionelles perspektiv på patienters oplevelser er *ikke* indeholdt i nærværende perspektiv. Deres oplevelser, holdninger mv. kan belyses i perspektivet Organisation og Implementering.

4.2.3.1 Undersøgelsesspørgsmål

Nærværende afsnit har til hensigt at udfolde definition og specificering af undersøgelsesspørgsmålet i de enkelte HTA'er. Der er ikke nogen fast ramme for, hvor mange undersøgelsesspørgsmål perspektivet bør indeholde; det væsentligste er, at undersøgelsesspørgsmålene gør det muligt at belyse væsentlige emner inden for perspektivet.

Undersøgelsesspørgsmål vedr. Patient, borger og pårørende omhandler overordnet set oplevelser, holdninger og præferencer til alternativerne. Nedenfor findes eksempler på emner der kan være relevante at belyse i nærværende perspektiv:

- Oplevelser og erfaring med interventionen
- Forventninger og/eller tilfredshed med interventionen
- Efterlevelse af brugen af interventionen (compliance/adherence)
- Nødvendig oplæring og evt. forhold vedr. sundhedskompetencer i relation til patientgruppen for anvendelse af interventionerne
- Påvirkning af sociale forhold, herunder familie- og arbejdsliv
- Påvirkning af relationelle forhold, f.eks. påvirkning af relationen mellem patient og pårørende
- Ethiske forhold som påvirkes ved anvendelse af interventionerne
- Socioøkonomiske forhold der kan påvirke brugen af interventionen
- Oplevet tidsforbrug og arbejdsbyrde forbundet med interventionerne

4.2.3.2 Valg af metodik

Valget af metodik vil afhænge af de(t) konkrete undersøgelsesspørgsmål. HTA-protokollen kan indeholde en angivelse af den metodiske tilgang, som findes hensigtsmæssig at anvende i belysningen af de konkrete undersøgelsesspørgsmål. Det kan i protokollen i tillæg angives hvilket evidensgrundlag, der ønskes for belysningen af de konkrete undersøgelsesspørgsmål.

4.2.3.3 Vidensgrundlag

Vidensgrundlaget for Patient, borger og pårørende kan bestå af flere kilder. Typen af evidens og kilderne afhænger af hvilke informationer, der er nødvendige for belysningen af undersøgelsesspørgsmålene. Det foretrækkes at vidensgrundlaget til belysning af perspektivet stammer fra patienter, borger og/eller pårørende. I HTA i SundK kan sundhedsprofessionelle ikke udtale sig på vegne af patienter i relation til patienternes og pårørendes oplevelser. Vidensgrundlaget vil ofte ikke være af komparativ karakter, men derimod fokusere på de enkeltstående, undersøgte interventioner.

I udgangspunktet bør perspektivet belyses med udgangspunkt i allerede publiceret litteratur herunder f.eks. videnskabelige studier, rapporter, myndighedsmateriale, forløbsbeskrivelser, mv. Denne litteratur skal som udgangspunkt fremsøges igennem en systematisk litteratursøgning. Hvis denne søgning ikke finder et tilstrækkeligt evidensgrundlag, kan der laves en ikke-systematisk søgning til supplerung. Information fra videnskabelige studier, hvad enten de er fremfundet gennem systematisk eller usystematisk litteratursøgning, kan kun anvendes som evidensgrundlag for belysning af Patient, borger og pårørende, for så vidt informationerne fremgår af resultatafsnittet i de pågældende studier. I søgningen efter allerede eksisterende viden på området, vil det også være relevant at undersøge, om der kan være relevante PRO-data som kan understøtte belysningen af et givent undersøgelsesspørgsmål.

For så vidt undersøgelsesspørgsmålene ikke i tilstrækkelig grad kan blive belyst med udgangspunkt i eksisterende evidens, kan der igangsættes empiriindsamling, f.eks. i form af spørgeskema- eller interviewundersøgelser. Empiriindsamling bør kun igangsættes, for så vidt det vurderes, at denne kan tilvejebringe væsentlige og vigtige informationer, som er af høj relevans for HTA'en. Det bør tilstræbes at opnå en høj repræsentativitet i respondentgruppen, f.eks. i relation til geografi, alder, mv., dog under hensyntagen til formålet med empiriindsamlingen. Den valgte indsamlingsmetode afhænger af analysespørgsmålet.

4.2.3.4 Analyse

Metoden for analyse af nærværende perspektiv udvælges med udgangspunkt i datagrundlaget.

Datagrundlag med udgangspunkt i fremfundet evidens igennem systematisk- og ikke-systematiske litteratursøgninger kan, hvis det er muligt, analyseres tematisk. Hvis dette ikke er muligt, kan der laves en narrativ fremstilling af resultaterne.

Datagrundlag med udgangspunkt i indsamlet empiri afhænger af den valgte indsamlingsmetode. Her tages der altid udgangspunkt i relevante metodiske vejledninger.

4.2.3.5 Evidenskvalitetsvurdering

Der foretages formel evidenskvalitetsvurdering af publicerede, fagfællebedømte studier som anvendes i belysningen af perspektivet ved hjælp af værktøjerne angivet i Tabel 3. Kvaliteten af det øvrige datagrundlag, som anvendes i belysningen af perspektivet, f.eks. nyindhentet empiri, undergår ikke formel evidenskvalitetsvurdering, men fagudvalget har mulighed for at kommentere på dets repræsentativitet, fuldstændighed, mv.

4.2.4 Organisation og implementering

I belysningen af Organisation og implementering er der fokus på de konsekvenser, der kan forventes i interaktionen mellem de undersøgte interventioner og den omkringværende organisation, de anvendes i. Med 'organisation' refereres der til forhold, som er relevante for den konkrete HTA i relation til bl.a.:

- Fag- og personalegrupper inden for sundhedsvæsenet, som er involveret i anvendelsen af de undersøgte interventioner
- De fysiske og organisatoriske rammer, hvori interventionerne anvendes (f.eks. hospitalsafdelinger, hjemmesygepleje, speciallægepraksis, mv.)
- Samspil med eksisterende, anvendt teknologi
- Indplacering i kliniske retningslinjer og behandlingsvejledninger

Dette skyldes, at disse forhold kan have betydning for interventionernes anvendelse og derfor bør have *in mente* ved prioritering heraf. Et centralt fokus for Organisation og implementering er påvirkning af kapacitet, f.eks. personaleressourcer og fysiske rammer, samt udfordringer for og krav til vellykket (af)implementering af interventioner.

Organisation og Implementering belyses hvis mindst et af følgende forhold gør sig gældende:

- Det forventes, at de undersøgte interventioner forårsager væsentligt forskellige behandlingsforløb, herunder ressourceforbrug, opgaveflytning mellem personalegrupper eller sektorer.
- Det forventes, at de undersøgte interventioner kræver væsentlig forskellig grad af oplæring af personalegrupper, herunder i relation til kompetenceudvikling.
- Det forventes, at der er væsentlig forskel i kapacitetsbehov i relation til de undersøgte interventioner, herunder fysiske omgivelser, udstyr, kompetencer og personale.
- Der er indikation på, at der er bemærkelsesværdig ulige adgang til en eller flere af de undersøgte interventioner på tværs af landet.

4.2.4.1 Undersøgelsesspørgsmål

Perspektivet vedr. Organisation og implementering spænder i udgangspunktet bredt. Derfor er det gennem undersøgelsesspørgsmålene nødvendigt at specificere, hvad der ønskes belyst i HTA-protokollen. Omfanget af Organisation og implementering vil altid afhænge af den konkrete HTA.

Indholdet af Organisation og implementering konkretiseres gennem undersøgelsesspørgsmål med fokus på f.eks.:

- Opgørelse af aktuel udbredelse og anvendelse af de undersøgte interventioner.
- Forskelle i de kliniske arbejdsgange, når de undersøgte interventioner anvendes, herunder f.eks.:
 - Forskelle i tilrettelæggelse af patientforløb, herunder f.eks. udredning, behandling, rehabilitering, mv.
 - Mulige opgaveflytninger eller -forskydninger mellem sektorer, afdelinger, personalegrupper, eller fra hospitalsvæsenet til patienten og dennes pårørende ved anvendelsen af én intervention frem for andre.
 - Særligt fokus på, om interventionerne formodes at øge eller mindske ressourcetrækket blandt personalet, der er involveret i interventionernes anvendelse.

- Implementerings- og udfasningsmæssige konsekvenser ved øget eller mindsket anvendelse af interventioner, herunder f.eks.:
 - Behov for kompetenceudvikling blandt personalegrupper der forventes at anvende interventionerne.
 - Kompatibilitetsforhold ift. eksisterende udstyr, IT-systemer, mv.
 - Påvirkning af kapacitet, f.eks. frigivelse af eller øget behov for fysiske forhold eller personaleressourcer (f.eks. operationaliseret gennem opgørelse af *time needed to treat*)
- Relevante personalegruppers holdninger til og erfaringer med anvendelsen af interventioner i klinisk praksis, som kan have betydning for anvendelsen og udbredelse heraf.

I udgangspunktet bør undersøgelsen af Organisation og implementering altid inkludere, hvordan ressourcetrækket blandt personalegrupper forventes at blive påvirket ved den direkte anvendelse af de undersøgte interventioner, for så vidt de er involverede i anvendelsen af disse.

4.2.4.2 Metodik

Undersøgelsesspørgsmålenes fokus er afgørende for hvilken type evidens og metodik, der er relevant at inkludere i belysningen af perspektivet.

HTA-protokollen kan indeholde en angivelse af den metodiske tilgang, som findes hensigtsmæssig at anvende i belysningen af de konkrete undersøgelsesspørgsmål. Det kan i protokollen i tillæg angives hvilket evidensgrundlag, der ønskes for belysningen af de konkrete undersøgelsesspørgsmål.

4.2.4.3 Vidensgrundlag

Vidensgrundlaget for Organisation og implementering kan bestå af flere kilder. Typen af evidens og kilderne afhænger af hvilke informationer, der er nødvendige for belysningen af undersøgelsesspørgsmålene. Vidensgrundlaget vil ofte ikke være af komparativ karakter, men derimod fokusere på de enkeltstående, undersøgte interventioner.

I udgangspunktet bør Organisation og implementering belyses med udgangspunkt i den publicerede litteratur, herunder f.eks. videnskabelige studier, rapporter, myndighedsmateriale, forløbsbeskrivelser og anden grå litteratur. For så vidt undersøgelsesspørgsmålene ikke i tilstrækkelig grad kan blive belyst med udgangspunkt i eksisterende evidens, kan der igangsættes empiriindsamling til belysning af disse. Empiriindsamling bør kun igangsættes, for så vidt det vurderes, at denne kan tilvejebringe væsentlige og vigtige informationer af høj relevans for HTA'en.

Vidensgrundlaget bør udgøres af informationer om konkrete erfaringer med de undersøgte interventioner, herunder f.eks. i relation til implementering og anvendelse heraf. Det praktiske erfaringsgrundlag bør, hvor muligt, tage udgangspunkt i dansk praksis og med udgangspunkt i de personalegrupper, som forventes at være repræsentative brugere af interventionerne (hvor dette er relevant). Erfaringer fra udenlandske sundhedssystemer kan inddrages, hvis det vurderes, at disse er overførbare.

Videnskabelig og grå litteratur

Der bør i udgangspunktet gennemføres en systematisk litteratursøgning. Den internationale videnskabelige litteratur vil dog potentielt ikke være informativ i belysningen af Organisation og implementering. Dette kan f.eks. være tilfældet, når undersøgelsesspørgsmål relaterer sig specifikt til danske forhold, hvor det vurderes, at den internationale litteratur ikke vil være repræsentativ. Ved argumentation herfor, kan en systematisk litteratursøgning inden for Organisation og implementering udelades.

I tillæg til evidens fundet gennem den systematiske litteratursøgning kan anden videnskabelig litteratur, fundet gennem usystematisk litteratursøgning, og grå litteratur også udgøre en vidensgrundlaget for belysning af perspektivet. Der stilles ikke konkrete krav til disse kilder; formålet med deres anvendelse afhænger af de konkrete undersøgelsesspørgsmål. Information fra videnskabelige studier, hvad enten de er fremfundet gennem systematisk eller usystematisk litteratursøgning, kan kun anvendes som evidensgrundlag, hvis informationerne fremgår af resultatafsnittet i de pågældende studier.

Empiriindsamling

Det kan være nødvendigt at indhente empiri for fyldestgørende belysning af Organisation og implementering, f.eks. i form af spørgeskema- eller interviewundersøgelser. Hvor dette er tilfældet, bør empiriindsamlingen udføres for de personalegrupper som umiddelbart forventes at blive mest påvirket ved anvendelsen af interventionerne, f.eks. gennem deres aktive brug af disse. Identifikation af relevante respondentgrupper kan foregå gennem udarbejdelse af forløbsbeskrivelser, hvor personalets kontakt med eller påvirkning af arbejdsgange som følge af interventionerne belyses. Det bør tilstræbes at opnå en høj repræsentativitet i respondentgruppen, f.eks. i relation til geografi, personalegrupper, mv., dog under hensyntagen til formålet med empiriindsamlingen.

4.2.4.4 Evidenskvalitetsvurdering

Der foretages formel evidenskvalitetsvurdering af publicerede, fagfællebedømte studier som anvendes i belysningen af Organisation og implementering ved hjælp af værktøjerne angivet i Tabel 3. Kvaliteten af det øvrige datagrundlag, som anvendes i belysningen af perspektivet, f.eks. nyindhentet empiri, undergår ikke formel evidenskvalitetsvurdering, men fagudvalget har mulighed for at kommentere på dets repræsentativitet, fuldstændighed, mv.

4.2.5 Sundhedsøkonomi

Når der eksisterer tilstrækkelige data for Klinisk effekt og sikkerhed (jf. afsnit 4.1.3) til at HTA'en kan gennemføres, belyses perspektivet vedr. Sundhedsøkonomi altid. Formålet med Sundhedsøkonomi er at belyse de sundhedsøkonomiske og budgetmæssige konsekvenser ved prioritering af de interventioner, som indgår i HTA'en.

Sundhedsøkonomi belyses med udgangspunkt i den eksisterende publicerede evidens, såfremt den eksisterer, medmindre et eller flere af de følgende forhold gør sig gældende:

- Der er anslået høj budgetmæssig konsekvens i dansk kontekst.
- Der er ingen, utilstrækkelige eller uensartede fund i litteraturen.
- Fundene fra Klinisk effekt og sikkerhed i HTA'en under udarbejdelse ikke er i rimelig overensstemmelse med fundene for de kliniske parametre, der er anvendt i de eksisterende sundhedsøkonomiske analyser.

I så fald udarbejder SundK *de novo* sundhedsøkonomiske analyser.

Der gennemføres for HTA'en ikke budgetkonsekvensanalyse, hvis et eller flere af følgende forhold gør sig gældende:

- De sundhedsøkonomiske konsekvenser er belyst med udgangspunkt i den eksisterende publicerede evidens.
- Det vurderes, at prioritering af en bestemt intervention ikke er realistisk.
- Det vurderes, at inputs til budgetkonsekvensanalysen vil være behæftet med væsentlig usikkerhed, som medfører en risiko for urimelig fejlestimering af budgetkonsekvensen.

4.2.5.1 Undersøgelsesspørgsmål

På baggrund af HTA'ens problemstilling defineres ét eller flere undersøgelsesspørgsmål til at belyse de sundhedsøkonomiske konsekvenser forbundet med interventionerne, der er inkluderet i HTA'en. Undersøgelsesspørgsmål inden for Sundhedsøkonomi vedrører som oftest 1) de komparative sundhedsøkonomiske konsekvenser ved anvendelse af interventionerne samt 2) de budgetmæssige konsekvenser ved prioritering af de forskellige interventioner. Som følge heraf følger undersøgelsesspørgsmålene inden for det sundhedsøkonomiske perspektiv ofte følgende eller sammenlignelige fokus:

Hvad er den indbyrdes omkostningseffektivitet af hhv. A, B og C for patientpopulationen?

Og

Hvad er de budgetmæssige konsekvenser forbundet med prioritering af enten A, B eller C for patientpopulationen?

Ordlyden tilpasses den konkrete problemstilling.

4.2.5.2 Metodik

Sundhedsøkonomi belyses iht. SundKs *metodevejledning i sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalyse*.

5 Metodevejledning i kommenteret HTA

Formålet med en kommenteret HTA er at belyse en klinisk problemstilling med udgangspunkt i den evidens, som findes i den foreliggende HTA mhp. at anvende et udenlandsk beslutningsgrundlag i en dansk kontekst. Kommenteret HTA gennemføres mhp. at vurdere den metodiske kvalitet, fund og overførbarehed af hele eller dele af beslutningsgrundlaget fra den foreliggende HTA til den danske kontekst.

Dette afsnit præsenterer SundKs metodevejledning for udarbejdelsen af kommenteret HTA og indeholder anvisninger til håndtering og afrapportering af oplysninger fra den foreliggende HTA, der kan inkluderes i SundKs kommenterede HTA.

5.1 Evidensgrundlag

Kommenteret HTA udarbejdes med udgangspunkt i det datagrundlag, som findes i den foreliggende HTA uden tilføjelser til datamaterialet. Dvs. der er for kommenteret HTA ikke mulighed for at ændre eller tilføje data eller kvantitative resultater, f.eks. studier til det foreliggende datagrundlag.

For så vidt fagudvalget eller projektgruppen er bekendt med yderligere studier eller data, der har omfattende relevans for den foreliggende HTA's problemstilling, kan informationer herfra inkluderes narrativt i relation til fagudvalgets opsummeringer og vurderinger af HTA'ens fund, se afsnit 5.2.6.

5.2 Rammesætning og udarbejdelse

Kommenteret HTA i SundK vil inkludere oplysninger fra den foreliggende HTA, som belyser perspektiverne:

- Klinisk effekt og sikkerhed
- Sundhedsøkonomi

Såfremt den forlæggende HTA indeholder oplysningerne kan nedenstående perspektiver også inddrages i kommenteret HTA.

- Patient, borger og pårørende¹³
- Organisation og implementering¹³

HTA'er kan i tillæg inkludere informationer, som ikke omfattes af disse perspektiver, f.eks. ift. overvejelser om bæredygtighed. For så vidt den foreliggende HTA inkluderer informationer, som ikke omfattes af de ovenstående perspektiver, men som vurderes af væsentlig relevans i den danske beslutningskontekst, kan disse inkluderes som øvrige fund og vurderinger i den kommenterede HTA.

De metodiske tilgange, der anvendes i kommenteringen af perspektiverne, er beskrevet i afsnit 5.2.2-5.2.5. Disse danner grundlag for den kommenterede HTA's opsummeringer og samlede vurderinger (afsnit 5.2.6).

Den kommenterede HTA udarbejdes med parallel behandling af informationerne i den foreliggende HTA. I vurderingen af den foreliggende HTA vurderes overførbareheden og relevansen af HTA-spørgsmålet samt PICO-/PIROT-specifikationen (afsnit 5.2.1), hvorefter kvaliteten af HTA'ens belysning af Klinisk effekt og sikkerhed vurderes. Hvis fagudvalget og projektgruppen vurderer, at

¹³ Se SundKs metodevejledning for HTA for temaer, der omfattes af perspektivet.

kvaliteten af belysningen af Klinisk effekt og sikkerhed er så utilstrækkelig, at der er væsentligt manglende tiltro til fundene, gennemføres der ikke en dybdegående afrapportering af overførbareheden af Sundhedsøkonomi i den kommenterede HTA. Dette skyldes, at tiltroen til de kliniske data også vil påvirke tilliden til de sundhedsøkonomiske resultater, for så vidt disse er baseret på fund fra Klinisk effekt og sikkerhed i den foreliggende HTA. Kvaliteten af belysningen af Patient, borger og pårørende, samt Organisation og implementering i den foreliggende HTA (afsnit 5.2.3 og 5.2.4) påvirker modsat ikke arbejdet med øvrige perspektiver.

5.2.1 HTA-spørgsmål og PICO-/PIROT-specifikation

Det er fagudvalgets ansvar at kontekstualisere HTA'ens fund og overførbarehed af disse bl.a. under aktiv stillingtagen til anvendeligheden af det HTA-spørgsmål og den PICO-/PIROT-specifikation, der er anvendt i den foreliggende HTA. For PICO-/PIROT-specifikationen bør fagudvalget og projektgruppen som minimum tage stilling til spørgsmålene i Tabel 4/Tabel 5 mhp. at danne baggrund for en vurdering af den overordnede overførbarehed af den foreliggende HTA.

Ofte vil HTA'ens rammesætning gennem PICO/PIROT-specifikationen ikke være helt lig det, der forventes i den danske kontekst. Da er det bl.a. fagudvalget opgave at vurdere i hvor høj grad den foreliggende PICO/PIROT afviger fra den danske kontekst i relation til vurderingen af overførbareheden af fundene i den foreliggende HTA. Dette har slutteligt betydning for relevansen af den foreliggende HTA i relation til en anbefalings- og/eller rådgivningskontekst. For så vidt den undersøgte population, intervention/indekstest eller komparator/referencestandard i den foreliggende HTA *i væsentlig grad* afviger fra dansk praksis vil dette have betydning for den formelle vurdering af perspektiverne Klinisk effekt og sikkerhed og Sundhedsøkonomi (afsnit 5.2.2 og 5.2.5) og overførbareheden af den samlede, foreliggende HTA.

Tabel 4 – Spørgsmål vedrørende repræsentativitet af PICO-specifikationen i den foreliggende HTA af betydning for den overordnede overførbarehed af den foreliggende HTA. Spørgsmålene er ikke udtømmende. HTA: *health technology assessment*. SoC: *standard of care*.

Element	Overvejelser
<u>P</u>opulation	<ul style="list-style-type: none"> Reflekterer den patientpopulation, som er undersøgt i den foreliggende HTA, <i>med rimelighed</i> den tilsvarende patientgruppe, som behandles i det danske sundhedsvæsen, f.eks. i relation til demografiske, kliniske og epidemiologiske karakteristika?
<u>I</u>ntervention	<ul style="list-style-type: none"> Er den undersøgte intervention identisk med eller forventes den at være <i>nogenlunde</i> klinisk ækvivalent med den intervention der tilsvarende ønskes undersøgt i dansk kontekst?
<u>C</u>omparator	<ul style="list-style-type: none"> Reflekterer komparator, som interventionen sammenlignes med, et alternativ, der er relevant i dansk kontekst? Udgør komparator <i>nogenlunde</i> SoC i dansk kontekst?
<u>O</u>utcomes	<ul style="list-style-type: none"> Er de inkluderede effekt- og sikkerhedsmål klinisk meningsfulde og relevante i dansk kontekst? Er de inkluderede effekt- og sikkerhedsmål målt på en måde, der er <i>rimeligt</i> sammenlignelig med danske standarder? Er der effekt- og sikkerhedsmål som er relevante i dansk kontekst, som <i>ikke</i> er inkluderet i den foreliggende HTA?

Tabel 5 – Spørgsmål vedrørende repræsentativitet af PIROT-specifikationen i den foreliggende HTA af betydning for den overordnede overførbare af den foreliggende HTA. Spørgsmålene er ikke udtømmende. HTA: *health technology assessment*.

Element	Overvejelser
Population	<ul style="list-style-type: none"> Reflekterer den patientpopulation, som er undersøgt i den foreliggende HTA, <i>med rimelighed</i> den tilsvarende patientgruppe, som behandles i det danske sundhedsvæsen, f.eks. i relation til demografiske, kliniske og epidemiologiske karakteristika?
Index test	<ul style="list-style-type: none"> Er den eller de undersøgte indekstests identiske med eller forventes de at være <i>nogenlunde</i> klinisk ækvivalente med de indekstests der tilsvarende ønskes undersøgt i dansk kontekst?
Reference standard	<ul style="list-style-type: none"> Reflekterer referencestandard, som indekstesten sammenlignes med, <i>med rimelighed</i> en test, der er relevant i dansk kontekst? Udgør den referencestandard, som anvendes i den foreliggende HTA, referencestandard i dansk kontekst?
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Er de inkluderede effekt- og sikkerhedsmål klinisk meningsfulde og relevante i dansk kontekst? Er de inkluderede effekt- og sikkerhedsmål målt på en måde, der er sammenlignelig med danske standarder? Er der relevante effekt- og sikkerhedsmål som er relevante i dansk kontekst, som <i>ikke</i> er inkluderet i den foreliggende HTA?
Target condition	<ul style="list-style-type: none"> Er der anvendt en måltilstand, der er relevant i dansk kontekst?

5.2.2 Klinisk effekt og sikkerhed

I vurderingen og kommenteringen af Klinisk effekt og sikkerhed tages der udgangspunkt i den overordnede vurdering af HTA-spørgsmål og PICO/PIROT-specifikation i den foreliggende HTA, hvor fagudvalget og projektgruppen bl.a. tager stilling til spørgsmålene i Tabel 4/Tabel 5.

Kvaliteten af den foreliggende HTA's belysning af Klinisk effekt og sikkerhed vurderes og kommenteres efterfølgende med udgangspunkt i AMSTAR-2 ((17, 18); Tabel 3).

5.2.3 Patient, borger og pårørende

I vurderingen og kommenteringen af temaer inden for Patient, borger og pårørende bør det overvejes, om fund vedr. patienters, borgers og pårørendes oplevelser, holdninger mv. relaterer sig til interventionerne, som undersøges, eller i højere grad reflekterer det (sundheds)system, som interventionerne anvendes i. Det kan f.eks. relatere sig til egenbetaling for interventioner, afstand til behandling, mulighed for sygemelding i forbindelse med behandling, mv. som potentielt har ringe overførbare til en dansk kontekst. Sådanne forhold påvirker ikke (nødvendigvis) den metodiske kvalitet af den foreliggende HTAs belysning af temaer inden for Patient, borger og pårørende, men afgør, om tematikkerne er relevante i dansk kontekst.

Som følge heraf vurderer fagudvalg og projektgruppe overførbare og relevans af fundene i den foreliggende HTA vedr. Patient, borger og pårørende, før der foretages evt. evidenskvalitetsvurdering heraf. For så vidt fagudvalget og projektgruppen vurderer, at temaerne inden for Patient, borger og pårørende *ikke* er relevante i den danske kontekst, er det ikke nødvendigt at foretage formel evidenskvalitetsvurdering af datamaterialet. I så fald kan der refereres til manglende overførbare og relevans af fundene som grundlag for ikke at foretage evidenskvalitetsvurdering.

For så vidt der er udarbejdet formel evidenssyntese vedr. temaer inden for perspektivet Patient, borger og pårørende i den foreliggende HTA, og fagudvalg og projektgruppe vurderer temaerne

relevante og overførbare til dansk kontekst, vurderes kvaliteten heraf med udgangspunkt i redskaber til formel evidensvurdering, som angivet i Tabel 3. Hvis den foreliggende HTA har belyst temaer i relation til Patient, borger og pårørende med udgangspunkt i nyindhentet empiri, beror vurderingen heraf på fagudvalgets og projektgruppens vurdering heraf. Fagudvalget og projektgruppen identificerer i fællesskab de redskaber, der er mest hensigtsmæssige at anvende til evidenskvalitetsvurdering med udgangspunkt i det foreliggende evidensgrundlag.

For så vidt Patient, borger og pårørende ikke er belyst i den foreliggende HTA, skal det fremgå af den kommenterede HTA, at den foreliggende HTA ikke inkluderer fund i relation til perspektivet. Fagudvalget kan supplere datamaterialet med egne erfarings- og videns baserede vurderinger, samt angive relevante opmærksomhedspunkter i relation til fundene, herunder kendskab til nyere evidens af væsentlig betydning eller relevant viden, som ikke er inkluderet i den foreliggende HTA.

5.2.4 Organisation og implementering

Fund vedr. Organisation og implementering fra en HTA af udenlandsk oprindelse vil sjældent være direkte overførbare til den danske kontekst grundet forskelle mellem det sundhedssystem, som den foreliggende HTA er udført med udgangspunkt i, og det danske sundhedssystem. Det er dog muligt, at visse fund og overvejelser kan have relevans i dansk kontekst. Dette beror på fagudvalgets og projektgruppens konkrete vurdering og vil blive afspejlet i vurderingen og kommenteringen heraf.

Som følge heraf vurderer fagudvalg og projektgruppe overførbare og relevans af fundene, før der foretages evidenskvalitetsvurdering heraf. For så vidt fagudvalget og projektgruppen vurderer, at temaerne inden for Organisation og implementering *ikke* er relevante i den danske kontekst, er det ikke nødvendigt at foretage formel evidenskvalitetsvurdering af datamaterialet. I så fald kan der refereres til manglende overførbare og relevans af fundene som grundlag for ikke at foretage evidenskvalitetsvurdering.

For så vidt der er udarbejdet formel evidenssynthese vedr. temaer inden for Organisation og implementering i den foreliggende HTA, og fagudvalg og projektgruppe vurderer temaerne relevante og overførbare til dansk kontekst, vurderes kvaliteten heraf med udgangspunkt i redskaber til formel evidensvurdering, som angivet i Tabel 3. Hvis den foreliggende HTA har belyst relevante temaer med udgangspunkt i nyindhentet empiri, beror vurderingen heraf på fagudvalgets og projektgruppens vurdering heraf. Fagudvalget og projektgruppen identificerer i fællesskab de redskaber, der er mest hensigtsmæssige at anvende til evidenskvalitetsvurdering med udgangspunkt i det foreliggende evidensgrundlag.

For så vidt Organisation og implementering ikke er belyst i den foreliggende HTA, skal det fremgå af den kommenterede HTA, at den foreliggende HTA ikke inkluderer fund i relation til perspektivet. Fagudvalget kan supplere datamaterialet med egne erfarings- og videns baserede vurderinger, samt angive relevante opmærksomhedspunkter i relation til fundene, herunder kendskab til nyere evidens af væsentlig betydning eller relevant viden, som ikke er inkluderet i den foreliggende HTA.

5.2.5 Sundhedsøkonomi

Jf. afsnit 5.2 fortages der kun dybdegående afrapportering af den foreliggende HTA's sundhedsøkonomiske resultater for så vidt, kvaliteten af evidensen vedr. Klinisk effekt og sikkerhed i den foreliggende HTA kan understøtte dette.

Fagudvalget og projektgruppen foretager en faglig vurdering af den foreliggende HTAs sundhedsøkonomiske analyser med henblik på at vurdere metodisk kvalitet samt relevans og overførbare af resultaterne til det danske sundhedsvæsen. Denne vurdering omfatter en gennemgang af de valgte analysetyper samt antagelser og datagrundlag, herunder bl.a.

omkostningskomponenter, effektmål og tidshorisont, mv. Overførbareheden af den foreliggende HTA's belysning af Sundhedsøkonomi vurderes og kommenteres med udgangspunkt i metoderne beskrevet i SundKs metodevejledning i sundhedsøkonomisk analyse og budgetkonsekvensanalyse. I vurderingen af den metodiske kvalitet og overførbareheden af den foreliggende HTA's sundhedsøkonomiske analyse(r) tages der udgangspunkt i SundKs referencestandarder for sundhedsøkonomisk analyse og budgetkonsekvensanalyse, som beskrevet i SundKs *metodevejledning i sundhedsøkonomisk analyse og budgetkonsekvensanalyse*.

Formålet med vurderingen af overførbareheden af de sundhedsøkonomiske resultater er at understøtte vurderingen af, hvorvidt analysernes resultater udgør et validt grundlag for beslutningstagning i en dansk kontekst, herunder generaliserbarheden af resultaterne til danske patientgrupper, behandlingspraksis og organisatoriske rammer. Afslutningsvist gives en samlet vurdering af, hvorvidt den sundhedsøkonomiske analyse fremstår som metodisk solid og troværdig, samt om dens resultater med rimelighed kan anvendes som beslutningsgrundlag i det danske sundhedsvæsen.

5.2.6 Opsummeringer og samlede vurderinger

Fagudvalget og projektgruppen udarbejder i fællesskab opsummeringer og samlede vurderinger for hvert af de inkluderede perspektiver i den kommenterede HTA. Opsummeringerne forventes at inddrage en vurdering af tiltroen til datamaterialet, der ligger til grund for belysning af de enkelte perspektiver, da dette er af betydning for validiteten af fundene. Fagudvalget kan supplere datamaterialet med egne erfarings- og videns baserede vurderinger, samt angive relevante opmærksomhedspunkter i relation til fundene, herunder kendskab til nyere evidens af væsentlig betydning, som ikke er inkluderet i den foreliggende HTA. Det er fagudvalgets rolle at anvende dets fagligt funderede vurderinger til at kontekstualisere og understøtte fortolkning af den kommenterede HTA's fund.

Den samlede kvalitet og overførbarehed af den foreliggende HTA er betydende for, om den kommenterede HTA kan danne grundlag for en anbefaling eller rådgivning fra SundK Rådet. For så vidt fagudvalget og projektgruppen vurderer, at den kommenterede HTA beror på et væsentligt utilstrækkeligt datagrundlag med sandsynlighed for fejlslutninger, bør dette fremgå tydeligt af opsummeringerne og de samlede vurderinger. SundK Rådet afgør samlet set om den kommenterede HTA kan udgøre grundlag for dets rådgivning eller anbefaling.

Jf. afsnit 3.3, kan Rådet, for så vidt det vurderer det nødvendigt, på foranledning af den kommenterede HTA efterspørge yderligere analyser, førend det formulerer sin rådgivning eller anbefaling.

6 Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Metodehåndbog for Medicinsk Teknologivurdering. 1 ed. København: Sundhedsstyrelsen; 2007.
2. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. 1 ed 2020.
3. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde. 1.1 ed.
4. Teknologivurdering" EfM. METODEHÅNDBOGEN - Model for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. 3 ed. København S: Sundhedsstyrelsen; 2018.
5. Health" NloP. Guidelines for the submission of documentation for single technology assessments (STAs) of medical devices and diagnostic interventions 2021.
6. Diagnostic Meta-Analysis: Springer; 2018.
7. Dib ER, Tikkinen AOK, Akl AE, Gomaa AH, Mustafa AR, Agarwal A, et al. Systematic survey of randomized trials evaluating the impact of alternative diagnostic strategies on patient-important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2017;84:61-9.
8. Schünemann JH, Mustafa AR, Brozek J, Steingart RK, Leeflang M, Murad HM, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2020;122:129-41.
9. Thompson M, Bruel DVA. Diagnostic Tests Toolkit 2011.
10. Leeflang MM, Davenport C, Bossuyt PM. Chapter 5: Defining the review question. In: Deeks J, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 2*. Cochrane 2023.
11. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Marshall C, et al. Chapter 4: Searching for and selecting studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*. Second ed: Wiley; 2021.
12. Kvalitative metoder: En grundbog. 2 ed. København: Hans Reitzels Forlag; 2015.
13. Kvale S, Brinkmann S. Interview: Det kvalitative forskningsinterview som håndværk. 3 ed: Hans Reitzels Forlag; 2015.
14. Hansen N-HM, Marckmann B, Nørregård-Nielsen E, Rosenmeier SL, Østergaard J. Spørgeskemaer i virkeligheden. 2 ed: Samfundslitteratur; 2015.
15. GRADE working group. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations 2015.
16. Programme" CAS. CASP Checklist for Qualitative Research. 2024. Available from: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/qualitative-studies-checklist/>.
17. 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. *Cmaj*. 2010;182(18):E839-42.
18. 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;358:j4008.
19. Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open*. 2016;6(12):e011458.
20. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.

21. Sterne CAJ, Savović J, Page JM, Elbers GR, Blencowe SN, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;I4898.
22. 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*. 2016;355:i4919.
23. US National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2022 [18/7-25]. Available from: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/trial-development>.
24. Food and Drug Administration (FDA). What is a Serious Adverse Event? 2023 [cited 2025 18/7]. Available from: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>.
25. Health Technology Assessment Coordination Group (HTACG). Guidance on outcomes for joint clinical assessments. 2024.
26. Reeves B, Deeks J, Higgins J, Shea B, J T, GA W. Chapter 24: Including non-randomized studies on intervention effects. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane2024.
27. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*: Cochrane; 2024.
28. Health Technology Assessment Coordination Group (HTACG). Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. 2024.
29. Bucher CH, Guyatt HG, Griffith EL, Walter DS. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50(6):683-91.
30. Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Research Synthesis Methods*. 2012;3(4):312-24.

7 Versionslogbog

Versionsnr.	Dato	Ændring
1.0	14.04.2026	Offentliggjort af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

