

**Metodehåndbog for udarbejdelse af fælles regionale
behandlingsvejledninger for terapiområder**

Metodehåndbogen

Version 1.0

Metodehåndbog for udarbejdelse af fælles regionale behandlingsvejledninger for terapiområder

Metodehåndbog version 1.0

Sprog: Dansk

Versionsnummer 1.0

Indhold

1.0	Introduktion	4
1.1	Om håndbogen	4
1.2	Definition – hvad er en fælles regional behandlingsvejledning?	5
1.3	Organisatorisk ramme	5
1.4	Tidsrammen	6
2.0	Fase I – forberedelse	6
2.1	Valg af emner og afgrænsning	6
2.2	Udpegning af fagudvalg	7
2.3	Fagudvalgets opgaver	7
2.3.1	Patientrepræsentant	9
2.3.2	Involvering af lægemiddelindustrien	9
2.4	Sekretariatet	10
2.5	Habilitet	10
3.0	Fase II – Udarbejdelse af projektprotokol	10
3.1	Proces for udarbejdelse af projektprotokol:	11
3.2	Udarbejdelse af fokuserede spørgsmål og tilhørende PICO	12
3.2.1	Vurdering af klinisk relevans	14
3.2.2	Typer af studiedesign	15
3.2.3	Afgrænsning vedrørende sprog	15
4.0	Fase III Udarbejdelse af den fælles regionale behandlingsvejledning	15
4.1	Litteratursøgning	16
4.1.1	Supplerende materiale fra leverandørerne	17
4.2	Udvælgelse af evidens	18
4.2.1	Referencehåndtering	18
4.2.2	Sortering af søgeresultater	19
4.2.3	Søgebeskrivelse	19
4.3	Vurdering af evidens	19
4.3.1	Vurdering af retningslinjer	19
4.3.2	Vurdering af systematiske oversigtsartikler	22
4.3.3	Vurdering af primære studier	24
4.4	Sammenfatning af evidens	24
4.4.1	Dataekstraktion	25
4.4.1.1	Retningslinjer	25
4.4.1.2	Systematiske oversigtsartikler	25
4.4.1.3	Primære studier	25
4.4.1.4	Meta-analyser	26
4.4.1.5	Indirekte sammenligninger og netværks meta-analyser	26

4.5 Gradering af evidens (GRADE).....	27
4.5.1 Vurdering af tiltroen til det enkelte effektmål	28
4.5.2 Nedgradering af evidensen for effekt af interventioner	29
4.5.3 Opgradering	31
4.5.4 Evidensprofiler	31
4.5.5 GRADE profil.....	31
4.5.6 Vurdering af tiltroen til det overordnede evidensniveau	32
4.6 Udarbejdelse af anbefalinger	32
4.6.1 Fra evidens til anbefaling.....	32
4.6.2 Kliniske sammenligningsgrundlag	33
4.6.3 Omkostningsanalyser	34
4.6.4 Lægemedelrekommandation	34
4.6.5 Manglende evidens	34
4.6.6 Evidensbaserede anbefalinger	34
4.6.7 God praksis anbefalinger	36
5.0 Fase III – færdiggørelse.....	37
5.1 Indledning	37
5.1.1 Godkendelse	37
5.1.2 Offentliggørelse.....	37
5.2 Efterlevelse samt monitorering af lægemiddelforbruget	37
6.0 Dokumenthåndtering	38
6.1 Skriveskabeloner	38
6.2 Bilag	38

1.0 Introduktion

Danske Regioners bestyrelse har i foråret 2016 vedtaget at oprette Medicinrådet, som bygger på erfaringerne fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) og Koordinationsrådet for Ibrugtagning af Sygehusmedicin (KRIS).

Medicinrådets overordnede formål er

- at sikre en hurtig og ensartet anvendelse af nye såvel som eksisterende lægemidler på tværs af sygehuse og regioner
- at stille større krav til dokumentation for, at ny og eksisterende medicin er til gavn for patienterne
- at sikre et stærkere grundlag for Amgros' prisforhandlinger og udbud

Medicinrådet foretager to typer vurderinger; vurdering af nye sygehuslægemidler (eksklusiv generika og biosimilære lægemidler) og vurdering af flere lægemidler indenfor samme terapiområde.

1.1 Om håndbogen

Denne metodehåndbog omhandler alene vurdering af flere lægemidler indenfor samme terapiområde svarende til det arbejdsområde, der tidligere blev varetaget af RADS. Vejledning for vurdering af nye sygehuslægemidler, en vurdering som tidligere blev foretaget af KRIS, er beskrevet i "Model for vurdering af nye sygehuslægemidler" som findes her. ([link](#)).

Danske Regioner, RADS sekretariatet og AMGROS har med input fra Medicinrådets formandskab udarbejdet forslag til en model for udarbejdelse af fælles regionale behandlingsvejledninger. DEFACTUM har ydet konsulentbistand under udarbejdelsen af Metodehåndbogen samt kommenteret på forslaget. Modellen bygger på Sundhedsstyrelsens "Model for udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer", Metodehåndbog version 2.1. og er tilpasset arbejdsområde - og processer i Medicinrådet. Modellen indeholder en generisk tidsplan, retningslinjer for søgning og vurdering af litteratur, samt en skrivevejledning til projektprotokoludarbejdelse og vejledninger til anvendelse af de udvalgte metodiske redskaber til evidensarbejdet, der danner grundlag for den endelige fælles regionale behandlingsvejledning.

Håndbogen skal være med til at sikre indsigt i Medicinrådets arbejde for bl.a. patienter, sundhedspersonale og virksomheder. Håndbogen er desuden arbejdsredskab for Rådet, fagudvalgsmedlemmer (kliniske eksperter) og medarbejdere i Medicinrådets sekretariat.

1.2 Definition – hvad er en fælles regional behandlingsvejledning?

Fælles regionale behandlingsvejledninger er systematisk udarbejdede anbefalinger og indeholder den sundhedsfaglige vurdering af de lægemidler, der sammenlignes. De er således den videnskabelige og kliniske argumentation for hvilke lægemidler, der kan anses for at være ligestillede, hvem der skal behandles med lægemidlerne, samt hvilke kriterier, der er for opstart af behandling, skift, herunder skift af velbehandlede patienter, monitorering af effekt/bivirkninger og seponering. Den fælles regionale behandlingsvejledning skal skabe et fælles regionalt grundlag for anvendelse af medicin og sikre, at patienter tilbydes lige adgang til behandling. Vurdering af flere lægemidler indenfor samme terapiområde forløber overordnet i seks trin:

- Udarbejdelse af indstilling/kommissorium
- Udarbejdelse af projektprotokol
- Udarbejdelse af den fælles regionale behandlingsvejledning
- Udarbejdelse af omkostningsanalyse og udbud
- Udarbejdelse af lægemiddelrekommandation
- Monitorering og efterlevelse af lægemiddelrekommandationen i regionerne.

En fælles regional behandlingsvejledning indeholder udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger vedrørende anvendelsen af lægemidler. Den primære problemstilling er oftest valget mellem lægemidler indenfor samme sygdomsområde, men kan også omhandle rationalet for overhovedet at anvende lægemiddelgruppen til nærmere bestemte indikationer, stillingtagen til opstart af behandling, seponering og skift, herunder skift af velbehandlede patienter. Det betyder, at fagudvalget skal vurdere, om det er lægefagligt forsvarligt at skifte til et klinisk ligestillet lægemiddel hos patienter, som i forvejen er velbehandlede på et tilsvarende lægemiddel (analogskift). Valg af terapiområde for en fælles regional behandlingsvejledning foregår ud fra ét af følgende kriterier:

- Medicin, som udgør en væsentlig udgiftspost for sygehusene
- Medicin, som er kendetegnet ved en stærk udgiftsvækst
- Områder, hvor der kan opnås bedre kvalitet i anvendelsen, og hvor der vurderes at være behov for at opnå fælles regional konsensus.

Hver af de udvalgte kliniske problemstillinger udmøntes i fokuserede spørgsmål, som danner baggrund for en systematisk litteraturgennemgang og evidensvurdering. Det skal skabe overblik over såvel fordele som ulemper ved specifikke lægemidler. Balancen mellem fordele og ulemper danner baggrund for fagudvalgets anbefalinger samt kliniske sammenligningsgrundlag for de lægemidler, der er ligestillet (se afsnit 4.6.2 om klinisk sammenligningsgrundlag). Herefter foretager AMGROS en omkostningsanalyse, efterfulgt af et udbud (Se udbudsproces [link](#)) af de omfattede lægemidler. Resultatet af denne proces er en lægemiddel-rekommandation.

For lægemidler, hvor mere end 90 % af forbruget forventes at blive omsat via et privat apotek, foretager regionen det endelige præparatvalg.

1.3 Organisatorisk ramme

Medicinerådet består af tre enheder: Rådet, Sekretariatet og fagudvalgene/faglige fora.

Metodehåndbog for udarbejdelse af fælles regionale behandlingsvejledninger 1.0

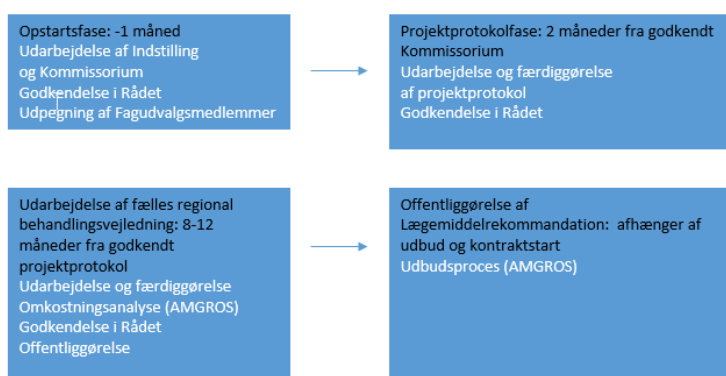
Kommissoriet for udarbejdelse af fælles regionale behandlingsvejledninger sætter følgende organisatoriske ramme for arbejdet:

- *Rådet* under Medicinrådet, der har til opgave at godkende indstilling/kommissorium, projektprotokol og den fælles regionale behandlingsvejledning.
- Et *sekretariat* i Medicinrådet, der er overordnet metodeansvarlige og betjener de forskellige fagudvalg samt Rådet.
- *Fagudvalg*, som er de sundhedsfaglige arbejdsgrupper for hver af de fælles regionale behandlingsvejledninger. Fagudvalgene består af medlemmer udpeget af regioner og faglige selskaber. Herudover vil der i fagudvalgene være repræsentation af et medlem fra en patientforening.

1.4 Tidsrammen

Tidsrammen for udarbejdelse af en fælles regional behandlingsvejledning er 8-12 måneder. Forud for udarbejdelsen afsættes der cirka 2 måneder til udarbejdelse og godkendelse af projektprotokollen.

Eksempel på en generisk tidsplan som bilag A.



2.0 Fase I – forberedelse

2.1 Valg af emner og afgrænsning

Det er Medicinrådet der (evt. på begrundet opfordring af regionerne, faglige selskaber, patientforeningen, lægemiddelindustrien eller borgere) tager initiativ til at igangsætte en vurdering af lægemidler og udarbejde fælles regional behandlingsvejledning inden for et terapiområde.

Udvælgelseskriterierne for igangsætning af lægemiddelvurdering inden for et terapiområde er:

- Medicin, som udgør en væsentlig udgiftspost for sygehusene.
- Medicin, som er kendetegnet ved en stærk udgiftsvækst.
- Områder, hvor der kan opnås bedre kvalitet i anvendelsen, og hvor der vurderes at være behov for at opnå fælles regional konsensus.

Sekretariatet i Medicinrådet inddrager ved behov sagkyndige rådgivere, samt ekstern faglig ekspertise i vurderingen af terapiområdets egnethed og afgrænsning. Sekretariatet udarbejder en indstilling og et kommissorium for de enkelte fælles regionale behandlingsvejledninger, som forelægges Rådet.

Kommissoriet skal angive fagudvalgets opgaver og sammensætning.

2.2 Udpegning af fagudvalg

Vurdering og udarbejdelse af fælles regional behandlingsvejledning inden for et givent terapiområde initieres ved nedsættelse af fagudvalg. De Lægevidenskabelige Selskaber (LVS) indstiller en formand for fagudvalget. Medicinrådet godkender og udpeger formanden for fagudvalget, hvis indstillingen er i overensstemmelse med Medicinrådets habilitetsregler. Formanden for fagudvalget vil i udgangspunktet være den primære kontaktperson for sekretariatet, og repræsenterer fagudvalget overfor Medicinrådet.

De enkelte regioner udpeger en faglig repræsentant indenfor fagområdet.

Patientforeninger udpeger én patientrepræsentant til fagudvalget.

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF) udpeger et medlem til fagudvalget.

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS) udpeger et medlem til fagudvalget.

Formanden for fagudvalget kan beslutte at supplere fagudvalget med personer, der besidder kompetencer, som vurderes væsentlige for fagudvalgets arbejde.

Det er fagudvalget, der sikrer et stringent fagligt og klinisk relevant indhold i udarbejdelsen af den fælles regionale behandlingsvejledning.

Fagudvalgets sammensætning offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.

Der kan som udgangspunkt ikke sendes suppleanter til møder i et fagudvalg. Såfremt en repræsentant udtræder af et fagudvalg, udpeges der samtidig en ny repræsentant til fagudvalget.

Fagudvalgsmedlemmer, der udtræder af et Fagudvalg, bør stadig fremgå af Fagudvalgssammensætningen på hjemmesiden og på vejledningen, men der kan, hvis det pågældende fagudvalgsmedlem ønsker det, angives hvornår udtrædelsen er sket.

2.3 Fagudvalgets opgaver

Der afholdes normalt 4-6 møder i fagudvalget.

Fagudvalgsformanden leder fagudvalgets arbejde.

Fagudvalget har følgende arbejdsopgaver:

- Udvælgelse og endelig formulering af de fokuserede spørgsmål og tilhørende PICO i den projektprotokol, som efterfølgende skal danne grundlag for behandlingsvejledningen (se afsnit 3.2 for mere information om fokuserede spørgsmål).

- Bidrage med søgeord til søgestrategien, således at relevant litteratur ikke overses. Selve søgestrategien udarbejdes af en søgespecialist i samarbejde med sekretariatets projektgruppe (se afsnit 4.1 for mere information om søgeprocessen).
- Efter at sekretariatets projektgruppe har foretaget den indledende sortering af den fundne litteratur, skal fagudvalgsmedlemmerne være med i den endelige validering af litteraturen for at sikre, at al relevant litteratur inkluderes (se afsnit 4.2.2 for mere information om sortering).
- AGREE II vurdering af relevante eksisterende retningslinjer foretages som udgangspunkt af sekretariatets projektgruppe og valideres af fagudvalgsmedlemmerne (se afsnit 4.3.1 for mere information om AGREE II).
- AMSTAR vurdering af relevante systematiske oversigtsartikler foretages som udgangspunkt af sekretariatets projektgruppe og valideres af fagudvalgsmedlemmerne (se afsnit 4.3.2 for mere information om AMSTAR).
- Kvalitetsvurdering af primær litteratur foretages som udgangspunkt af sekretariatets projektgruppe og valideres af fagudvalgsmedlemmerne (se afsnit 4.3.3 for mere information om evidensvurdering af primær litteratur).
- Udformning af anbefalinger og klinisk sammenligningsgrundlag (se afsnit 4.6 for mere information om udarbejdelse af anbefalinger).
- Udformning af overblik over lægemidlets egenskaber, de håndterings- samt anvendelsesmæssige aspekter
 - Dosering per døgn og forventet behandlingstid samt eventuel forventet hyppighed af gentagne behandlingsforløb
 - Beskrivelse af hvor lægemidlet anvendes (indlagt behandling, ambulant, speciallæge, hjemme)
 - Beskrivelse af administrationsform og af hvem (patient, sundhedspersonale)
 - Gennemsnitlig behandlingsvarighed
 - Beskrivelse af hvilke andre lægemidler eller former for medicinsk behandling, som man forventes at blive anvendt samtidig/forventes at føre til et lavere forbrug af andre lægemidler/tillægsterapier
 - Om lægemidlet er den del af en behandlingssekvens
 - Konsekvenser af væsentlige bivirkninger
- Kritisk gennemlæsning af udkast og den endelige version af den fælles regionale behandlingsvejledning.
- Input til introduktion og baggrund til området, herunder patientpopulationer og patientgrundlag.
- Input til beskrivelsen af de vurderede lægemidlers karakteristika samt håndtering af de involverede lægemidler.
- Input til udarbejdelse af opfølgning og monitorering.

Fagudvalgets medlemmer må forvente en betydelig arbejdsindsats med gennemgang og vurdering af eksisterende litteratur på området mellem møderne, samt kort frist til at kommentere på tekstudkast til behandlingsvejledningen, særligt i slutfasen.

2.3.1 Patientrepræsentant

Patientmedlemmet i fagudvalget har på lige fod med de kliniske eksperter til opgave at komme med input til relevante kliniske spørgsmål og til vægtningen af, hvad der anses for kritiske versus vigtige effektmål i forhold til GRADE metoden.

2.3.2 Involvering af lægemiddelindustrien

Leverandører af lægemidler inviteres umiddelbart efter protokolgodkendelsen til at bidrage med relevant litteratur, som opfylder de in- og eksklusionskriterier, der er angivet i den offentliggjorte protokol (se afsnit 4.1.1). Senere i processen, dvs. når fagudvalget har udarbejdet dataekstraktion, vil der desuden afholdes et møde mellem hver enkelt leverandør og fagudvalget, hvor leverandøren har mulighed for at besvare fagudvalgets konkrete spørgsmål til leverandørens produkt. Disse spørgsmål fremsendes skriftligt til hver enkel leverandør 15 arbejdsdage inden selve mødet skal finde sted.

2.4 Sekretariatet

Medicinrådet stiller en projektgruppe i sekretariatet til rådighed for hvert fagudvalg. Projektgruppen ledes af en projekt- og metodeansvarlig. Denne person er som udgangspunkt den primære kontakt for fagudvalget. Andre videnskabelige medarbejdere udgør projektgruppen. En administrativ koordinator varetager administrative opgaver i forbindelse med fagudvalgsforløbet, herunder mødebooking, korrekturlæsning og offentliggørelse af dokumenter.

Projektgruppen har følgende arbejdsopgaver:

- Forberedelse til udarbejdelse af projektprotokol, herunder præliminære søgninger, udarbejdelse af bruttoliste over mulige relevante kliniske spørgsmål og PICO.
- Forberedelse af overblik over lægemidlets egenskaber, de håndterings- og anvendelsesmæssige aspekter
- Efter input og konsolidering i Fagudvalget færdiggør projektgruppen projektprotokollen. Fagudvalget godkender den endelige projektprotokol, som herefter forelægges Rådet.
- Efter projektprotokolgodkendelse udarbejdes en internt projekt- og tidsplan. Denne godkendes på ledelsesniveau.
- Projekt- og metodeansvarlig har herefter det overordnede ansvar for at alle delprocesser foregår systematisk og efter den beskrevne metode, og for at tidsrammen overholdes.

2.5 Habilitet

For at sikre gennemsigtighed og håndtere eventuelle habilitetsproblemer, anvender Medicinrådet habilitetserklæringer (notat vedr. habilitet udarbejdes senere).

3.0 Fase II – Udarbejdelse af projektprotokol

Fælles regionale behandlingsvejledninger udarbejdes på baggrund af en projektprotokol, som er godkendt af Rådet. Formålet med udarbejdelse og offentliggørelse af en projektprotokol er at facilitere en stringent og transparent proces for vurderingen af terapiområdet.

Projektprotokollen skal indeholde følgende elementer:

- Kort beskrivelse af sygdommen eller helbredstilstanden som lægemidlerne refererer til, samt aktuelle kliniske håndtering af sygdommen eller helbredstilstanden
- Lægemidternes karakteristika (kortfattet)
- Rationale for igangsætning af fælles regional behandlingsvejledning
- De fokuserede spørgsmål med tilhørerne udførlige PICO beskrivelse. Her angives tillige en begrundelse for, hvor langt man på et evidensbaseret grundlag forventes at kunne udarbejde anbefalinger for. Det anbefales overordnet at begrænse sig til 1. til 3. linje behandling

- En vægtning af alle effektmål (kritisk vs. vigtige vs. begrænset vigtige) samt en a priori definition af, hvad der er klinisk relevante forskelle for de enkelte effektmål
- Overblik over lægemidlets egenskaber, de håndterings- og anvendelsesmæssige aspekter
- En begrundelse for hvorvidt specifik litteratursøgning på patienters værdier og præferencer til- eller fravælges
- En overordnet angivelse af studieselection, herunder hvilke studie-design der planlægges medtaget (in- og eksklusionskriterier)
- En præliminær søgestrategi med angivelse af planlagte søgedatabaser
- Beskrivelse af hvordan og hvilke data der ekstraheres

En skabelon for projektprotokollen kan ses i bilag B.

Protokollen, der skal godkendes af Medicinrådet skal således indeholde aspekter om både kliniske faglige og klinisk praktiske forhold.

Den godkendte projektprotokol offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.

3.1 Proces for udarbejdelse af projektprotokol:

Sekretariatet udarbejder et forslag til fokuserede spørgsmål på baggrund af kommissoriet, som drøftes på 1. møde i fagudvalget.

Det er væsentligt, at fagudvalget har mulighed for at foreslå andre klinisk relevante spørgsmål, så projektprotokollen kommer til at afdække de mest relevante kliniske problemstillinger.

De fokuserede spørgsmål godkendes af Rådet og er den røde tråd igennem hele behandlingsvejledningen. Spørgsmålene skal afspejle centrale kliniske problemstillinger, og de skal formuleres, inden litteraturen gennemgås.

De fokuserede spørgsmål udgør grundlaget for den efterfølgende udarbejdelse af litteratursøgningsstrategi, inklusions- og eksklusionskriterier, fokus ved læsning af litteratur, samt formulering af anbefalinger.

3.2 Udarbejdelse af fokuserede spørgsmål og tilhørende PICO

Til hvert af de fokuserede spørgsmål knytter sig en specifikation af patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne og effektmålene.

Dette afspejles i forkortelsen PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes).

Population (patientgruppen): Definition af sygdommen/tilstanden og patientmålgruppen med relevante demografiske faktorer (f.eks. alder, køn, performance status). En a priori definition af subgrupper skal fremgå, hvis dette findes relevant.

Intervention (interventionerne): Definition af interventionen/-erne, ATC kode. Herunder beskrives hvilke variationer (eksempelvis dosis, administrationsform, del af en handlingsfrekvens o.l.) der findes af interventionen og det angives specifikt hvilke variationer, der inkluderes i vurderingen. Såfremt der findes lægemidler, som er godkendt til populationen, men som ikke medtages i behandlingsvejledningen (f.eks. fordi de anses for forældede behandlingsmuligheder) skal dette beskrives og begrundes.

Comparator (sammenligningsalternativet): Definition af alternativet til de undersøgte interventioner. Da Medicinrådet primært har fokus på den indbyrdes placering af flere interventioner i behandlingen af en bestemt population, vil man oftest foretage en indbyrdes sammenligning af alle de angivne interventioner. Interventionerne bliver således hinandens komparator. Placebo-behandling kan inddrages som komparator i tilfælde, hvor der er usikkerhed om effekten af interventionen eller hvis der ikke forefindes direkte sammenligninger af interventionerne (dvs. ved indirekte sammenligninger). I de situationer, hvor der er bred enighed om, at interventionen virker, bør der sammenlignes med standard behandling eller en anden form for intervention.

Outcome (effektmål): Definition af de effektmål som vurderes nødvendige at vide noget om, for at opveje gavnlige mod skadelige effekter af den undersøgte intervention. Her skal overvejes relevante effektmål for alle beslutningstagere, det vil sige patienten såvel som klinikerens.

Effektmål kan omfatte kliniske hændelser (f.eks. frakturer, slagtilfælde) og andre patientrelevante effektmål (f.eks. symptomer, livskvalitet, funktionsevne). Relevante bivirkninger skal altid inkluderes, herunder alvorlige bivirkninger (SAE-serious adverse events), f.eks. dødelighed, blødninger. Udover at gøre sig klart hvilke effektmål, der er relevante for vurderingen, bør fagudvalget også gøre sig klart, hvordan disse skal måles. Hvilke måleredskaber vil f.eks. sandsynligvis blive anvendt? Hvis der er flere måleredskaber, der kan bruges til at måle den samme effekt, f.eks. livskvalitet, hvilket måleredskab vil så blive foretrukket såfremt effektmål er afrapporteret med flere skalaer i det samme studie? Derudover er det vigtigt at fastlægge hvilke tidspunkter, der er relevante at se på. Ønsker man at se på både kortsigtede og langsigtede virkninger? Hvorledes vil man definere kortsigtet og langsigtet? Dette er vigtigt, da både effekter og bivirkninger kan variere betydeligt over tid og det kan således have stor betydning om man vælger at fokusere på effekten efter 6 uger, måneder eller år.

Patientrelevante effektmål skal specificeres og efterfølgende rangordnes efter, hvorvidt de er kritiske for anbefalingerne om at anvende lægemidlerne og/eller valget herimellem eller vigtige, men ikke kritiske for anbefalingerne. Den projekt- og metodeansvarlige udarbejder på forhånd en bruttoliste over muligt relevante effektmål.

Det er Fagudvalget, der endeligt udvælger og vægter effektmålene (kritisk vs. vigtig vs. begrænset vigtige) jf. GRADE-metoden. Den endelige anbefaling, samt den samlede kvalitetsvurdering skal primært baseres på de kliniske effektmål. Denne proces pågår inden den endelige litteratursøgning er udført.

Vigtigheden af de identificerede effektmål rangeres på en skala fra 1-9 (7-9: kritiske effektmål, 4-6: vigtige effektmål og 1-3: begrænset vigtige effektmål) for at skelne mellem de forskellige kategorier.

Resultater for alle relevante kritiske og vigtige effektmål bør inkluderes og beskrives. Derimod skal resultater for "begrænset vigtige" effektmål ikke beskrives, da Medicinrådet i forbindelse med protokollen har besluttet, at disse data er af ringe eller ingen betydning for anbefalingerne.

"Begrænset vigtige" effektmål vil oftest være forhold, som ikke umiddelbart har betydning for patienten. F.eks. blodtryksværdier, resultater fra blodprøver, scanninger, lungefunktion, endoskopi etc.

Anvendelse af surrogatmål (ét effektmål, der fungerer som erstatning for et andet) er kun relevant, når der mangler data for klinisk relevante effektmål og der samtidig er dokumenteret en klar sammenhæng mellem surrogat effekt og klinisk hændelse, altså hvor et surrogatmål forventes at forudsige kliniske effekter baseret på epidemiologisk, patofysiologisk, terapeutisk eller anden videnskabelig evidens. Det kan f.eks. være nye lægemidler som sænker blodtryk, kolesterol eller blodsukker, hvor der endnu ikke foreligger resultater af kliniske endepunktsstudier.

Ved anvendelse af et surrogatmål som erstatning for det kliniske effektmål, skal tiltroen til evidensen derfor altid jf. GRADE, gradering af evidens (se afsnit 4.5.2), nedgraderes med ét niveau, idet man sjældent kan være 100 % sikker på, at surrogat effekten reelt forudsiger den kliniske effekt.

Figur 1: Eksempler på patientrelaterede effektmål og surrogatmål

Sygdom/helbredstilstand	Patientrelaterede effektmål	Surrogatmål
Diabetes Mellitus	Diabetiske symptomer, indlæggelse, komplikationer (kardiovaskulære, øjne, nyrer, neuropati)	Blod glukose, A1C
Hypertension	Kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi	Blodtryk
Osteoporose	Frakturer	BMD
Kol	Livskvalitet, eksacerbation, mortalitet.	Lungefunktion (FEV1)
Hjerte-kar-sygdom	Vaskulære events	Serumlipider
Blodprop	Blodprop	Asymptomatisk blodprop

Protokolskabelon med tilhørende eksempel på et PICO spørgsmål (Bilag B)

3.2.1 Vurdering af klinisk relevans

Når de "kritiske" og "vigtige" effektmål er definerede, er det vigtigt, at det i protokollen for hvert effektmål er overvejet og forhåndsdefineret, hvad der er den *mindste klinisk relevante forskel*. Forhåndsdefinitionen af klinisk relevante forskelle er vigtig for at undgå subjektive ad hoc beslutninger, der f.eks. er baseret på den tilgængelige evidens.

GRADE bruger termen "Clinical Decision Threshold" for klinisk relevante forskelle, og definerer dette som den forskel, der ville afgøre, om man ville vælge – eller fravælge et lægemiddel fremfor et andet.

For binære effektmål vil den klinisk relevante forskel ofte udtrykkes i en risikoreduktion. Grænsen for en klinisk relevant forskel vil ofte afhænge af hvilket effektmål, der er tale om. For eksempel er en mortalitetsreduktion på 10 % mere vigtig end en reduktion på 10 % i andelen af patienter, der oplever hudkløe.

For kontinuerlige effektmål gælder samme princip om, at den klinisk relevante forskel skal afspejle den forskel i effekt, som den velinformerede patient eller kliniker mener er relevant for, hvorvidt han/hun vil vælge denne behandling fremfor en anden.

For kontinuerlige effektmål vil den klinisk relevante forskel ofte være udtrykt i en gennemsnitlig forskel eller proportionen af patienter, der har en fordel af behandlingen, som ligger over den klinisk relevante forskel. For eksempel kan den klinisk relevante forskel på reduktion i nakkesmerter defineres som en reduktion på 10 på en VAS skala (VAS er en visuel analog skala, der måler smerte fra 1-100).

Et lægemiddel, der reducerer nakkesmerter kan f.eks. anføres som en gennemsnitlig reduktion på 30, men kan også anføres som en proportion af patienter, for eksempel "den mindste klinisk relevante forskel på 10 point blev opnået hos 40 % af patienterne". Beslutningen om hvad der er klinisk relevante forskelle, er ofte vanskelig.

For enkelte behandlingsområder og effektmål findes validerede samlinger af "klinisk relevante forskelle", der bygger på evidens fra spørgeskemaundersøgelser i patientgruppen. For eksempel har "Cochrane back pain group" besluttet sig for klinisk relevante grænser for rygsmerter [<http://processbook.kce.fgov.be/node/118>, 09-09-16]

Det er ikke anbefalelsesværdigt at lave systematiske og specifikke søgninger på emnet, da det ofte er en meget arbejdsintensiv proces. Der er desuden ikke en universelt accepteret og valideret metode til at foretage en sådan.

Det vil dog ofte være muligt at fremsætte et ikke-valideret forslag overfor fagudvalget. Forslaget kan fremkomme på baggrund af klinisk relevante forskelle defineret i nyere eksisterende retningslinjer indenfor fagområdet. Det er vigtigt, at den endelige grænse for klinisk relevante forskelle defineres i samarbejde med fagudvalget.

3.2.2 Typer af studiedesign

Randomiserede studier anses for at være den mest valide metode til at vurdere forskelle i effekt mellem en eller flere interventioner. Som udgangspunkt anvender Medicinrådet kun randomiserede studier til at belyse effektforskelle mellem interventioner. Såfremt der ikke forefindes randomiserede studier, som kan besvare det fokuserede spørgsmål, eller hvis disse vurderes at være af lav eller meget lav kvalitet, kan det overvejes at supplere med kontrollerede observationelle studier.

3.2.3 Afgrænsning vedrørende sprog

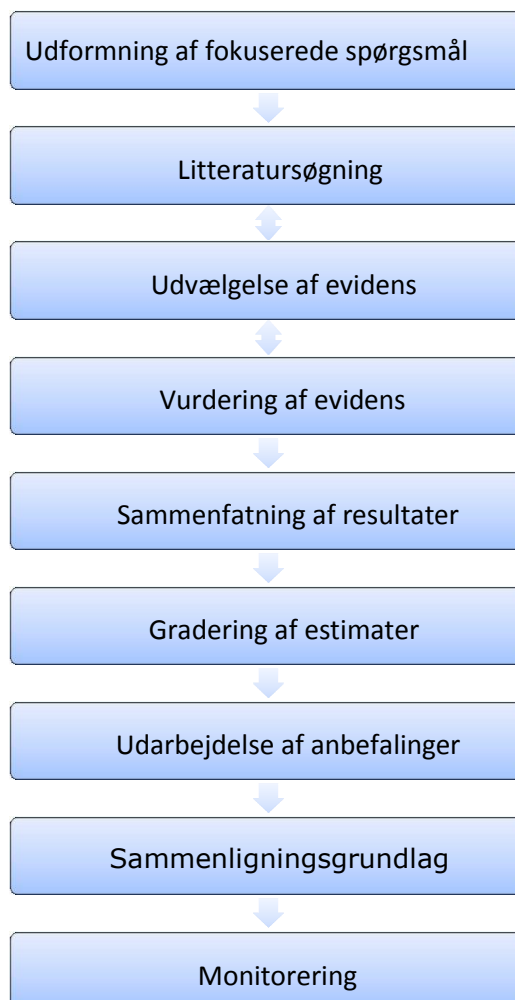
Der søges som udgangspunkt efter litteratur på engelsk og de skandinaviske sprog.

4.0 Fase IIII Udarbejdelse af den fælles regionale behandlingsvejledning

Når projektprotokollen er godkendt og offentliggjort, kan udarbejdelsen af den fælles regionale behandlingsvejledning påbegyndes.

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system), der er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger. Den følgende tekst vil kort beskrive systemet. For mere detaljeret information henvises til afsnit 4.5 og 4.6 samt GRADE arbejdsgruppens hjemmeside: <http://www.gradeworkinggroup.org>

GRADE-processen starter med formuleringen af de fokuserede spørgsmål, som foregår i protokolfasen. Herefter foretages en systematisk søgning efter litteratur. Efter at litteraturen er fundet og man har fastlagt evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål, giver GRADE eksplicitte kriterier, hvormed man kan vurdere kvaliteten af evidensen ud fra fire kriterier fra meget lav til høj. Kriterierne inkluderer: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, hvor indirekte evidensen er samt risikoen for publikations bias. Denne proces sikrer, at der systematisk identificeres, vurderes og sammenfattes viden om interventionerne.



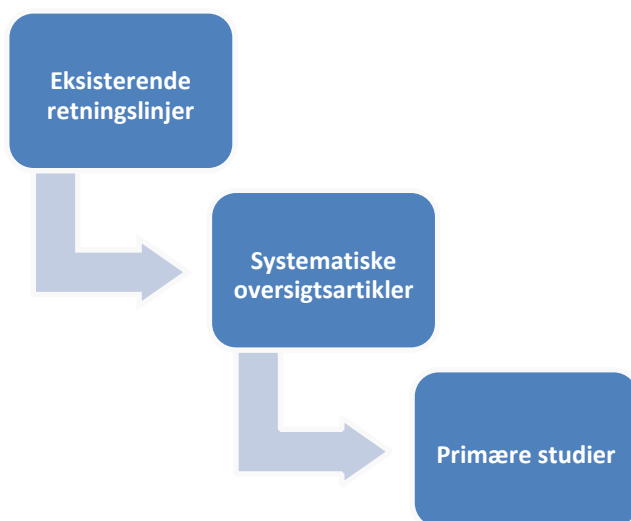
4.1 Litteratursøgning

Når projektprotokollen er godkendt, udføres litteratursøgningen i henhold til beskrivelsen i projektprotokollen.

Planlægning og udarbejdelse af en effektiv søgning kræver særlige kompetencer, og planlægges derfor i tæt samarbejde mellem sekretariatets søgespecialist, projekt- og metodeansvarlig, samt fagudvalget.

Den fælles regionale behandlingsvejledning skal om muligt bygge på eksisterende evidens fra systematiske retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler. Efter behov suppleres med søgninger i primærlitteratur (randomiserede forsøg eller observationelle studier). Dette gælder i de tilfælde, hvor guidelines og systematiske oversigtsartikler ikke besvarer de fokuserede spørgsmål eller ikke er opdaterede. Den foreliggende litteratur søges og vurderes på systematisk vis, og der anvendes anerkendte metoder til søgning og vurdering.

Søgningen efter evidens forløber i tre trin og skal være tilpasset projektprotokollen. Først søges efter eksisterende retningslinjer, hvis der ikke findes nogen eller de er af dårlig kvalitet (se afsnit 4.3.1) søges dernæst efter systematiske oversigtsartikler. Findes ingen oversigtsartikler eller de er af dårlig kvalitet (se afsnit 4.3.2) søges efter primærlitteratur. Findes retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler, som er forældede, opdateres disses søgning. Det vil sige, at der søges efter primærlitteratur publiceret siden søgningen i retningslinjen eller oversigtsartiklen blev foretaget.



Figur 2 Trin i litteratursøgningsprocessen

Der søges som udgangspunkt 5 år tilbage efter retningslinjer, medmindre det vurderes, at perioden skal afgrænses eller forlænges yderligere, for eksempel på grund af teknologiske udviklinger. En eventuel søgning efter systematiske oversigtsartikler sættes i gang så snart, det er afklaret, at eksisterende retningslinjer ikke svarer på de fokuserede spørgsmål. Systematiske oversigtsartikler søges som udgangspunkt 5 år tilbage, medmindre det vurderes at perioden skal afgrænses eller forlænges yderligere. Hvis ikke systematiske oversigtsartikler besvarer de fokuserede spørgsmål, søges der efter primær litteratur. Primær litteratur søges som udgangspunkt med tidsafgrænsningen på 10 år, der skal dog tages højde for eventuelle udviklinger i interventioner således, at der ved behov kan søges længere tilbage. Dette diskuteres individuelt for hvert enkelt fokuseret spørgsmål.

Studier på patienter, værdier og præferencer

Det er ikke alle terapiområder, hvor det vil være relevant at foretage en specifik søgning på patienters værdier og præferencer. Dette skyldes, at præferencer ofte vil være knyttet til et effektmål, der allerede er beskrevet under effekt/bivirkninger, og derfor allerede er dækket under et af PICO spørgsmålene.

I de tilfælde, hvor der opstår tvivl om, hvorvidt patienten foretrækker en overordnet behandling frem for en anden, for eksempel subkutan vs. i.v.-behandling, kan der foretages en specifik søgning på patientpræferencer. Vurderingen af hvorvidt en sådan specifik søgning skal ske, vil blive foretaget af det enkelte fagudvalg. Det vil således være projektspecifikt. Hvor man frafalder en systematisk søgning bør dette begrundes. Som oftest vil vurderingen ske allerede på projektprotokol niveau.

Upublicerede data medtages ikke i evidensvurdering. For at afdække eventuel mistanke om publikationsbias i søgningen efter primærlitteratur kan der, hvor relevant, medtages søgning på upublicerede studier i anerkendte databaser som for eksempel www.clinicaltrials.gov.

For at kunne sikre, at lægemidlets indikationsstatus stemmer overens med den definerede population, indgår også produktresuméer i den anvendte litteratur.

Formålet med litteratursøgning efter retningslinjer er at give fagudvalgets medlemmer et billede af eksisterende evidens i form af kliniske retningslinjer indenfor emnet. Der søges udelukkende efter retningslinjer i TRIP database (www.tripdatabase.com). Fagudvalget kan herudover supplere med retningslinjer, som findes klinisk relevante og som ikke er identificeret i søgningen.

Litteratursøgning efter systematiske oversigtsartikler og primær litteratur foretages i Cochrane Library og i OVID Medline.

Se bilag C for Skabelonen til søgeprotokol for systematiske oversigtsartikler og primær litteratur.

Søgeprotokollen

Formålet med søgeprotokollen er at skabe overblik og gennemsikkelighed i processen vedrørende indsamling af information. Søgeprotokollen dokumenterer på en detaljeret og transparent måde hvad der er søgt efter, hvor der er søgt og hvordan der er søgt og udvalgt ved hjælp af eksplicite og prædefinerede selektionskriterier. Søgeprotokollen er med til at sikre konsistens ved opfølgning eller gentagelse af søgningen, og skal være så detaljeret, at man ved at følge beskrivelsen kan udføre søgningen og få omtrentligt samme resultat.

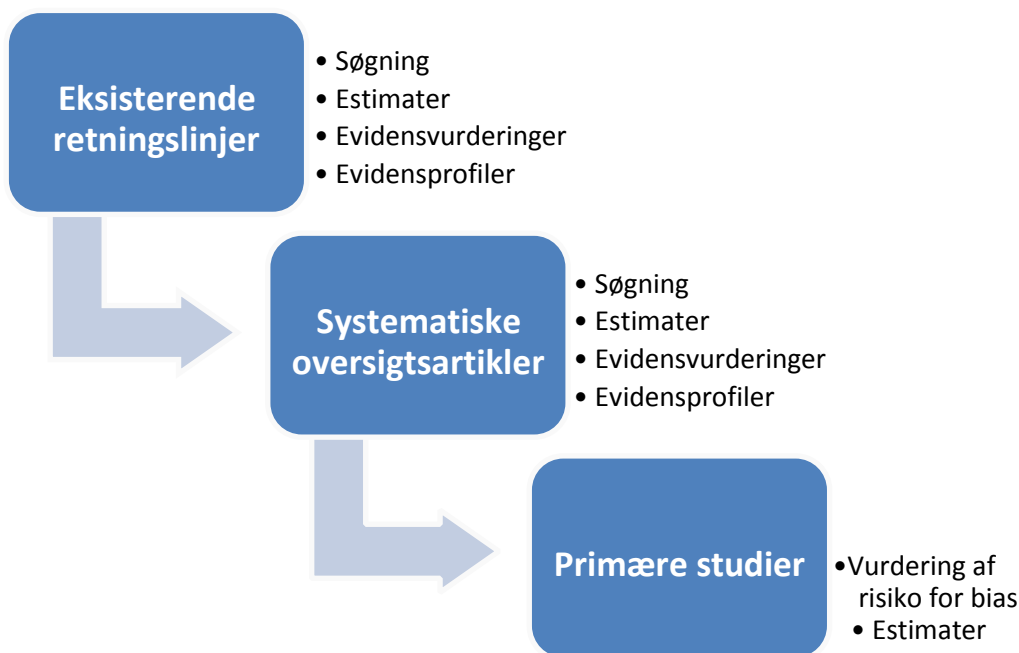
4.1.1 Supplerende materiale fra leverandørerne

Som supplement til den systematiske litteratursøgning, inviteres leverandørerne til at bidrage med primærlitteratur omhandlende deres eget lægemiddel. For den litteratur som leverandørerne bidrager med, gælder samme in- og eksklusionskriterier som for den systematiske litteratursøgning. Disse kriterier er beskrevet i projektprotokollen. Alle indkomne referencer fra leverandørerne krydstjekkes med resultatet af den systematiske litteratursøgning og dubletter fjernes. De inkluderede referencer indgår herefter i evidensgennemgangen på lige fod med referencer identificeret ved den systematiske litteratursøgning.

4.2 Udvælgelse af evidens

Efter hver søgning skal den fundne litteratur sorteres og vurderes. Det vurderes, om den fundne litteratur er af tilstrækkelig høj kvalitet og om de elementer, der skal bruges for at kunne udarbejde en anbefaling, er til stede. For sekundær litteratur vil dette især sige:

- Er der søgt systematisk?
- Præsenteres der estimater?
- Er de studier der ligger til grund for estimaterne vurderet med hensyn til risiko for bias (evidensvurdering)?
- Foreligger der evidensprofiler?



Figur 3 Trin i udvælgelse af evidens

En gennemgang af hvornår en retningslinje er af tilstrækkelig kvalitet findes i afsnit 4.3.1, en tilsvarende gennemgang for systematiske oversigtsartikler findes i afsnit 4.3.2. Der er udarbejdet et skema, der skal hjælpe til at bevare et løbende overblik over hvilken evidens, der er fundet til at besvare de forskellige fokuserede spørgsmål. Skemaet findes som bilag D.

4.2.1 Referencehåndtering

Når litteratursøgningen er fuldført, importeres de identificerede referencer til et referencehåndteringsprogram, for eksempel Mendeley eller Endnote. Referencer fra stort set alle databaser kan importeres direkte til programmet eller de kan indtastes manuelt. Ved import af referencer til programmet vil artiklernes abstracts automatisk blive tilgængelige. Referencehåndteringsprogrammet anvendes til at fjerne eventuelle dubletter, der er fremkommet ved litteratursøgningen.

Referencer, som skal gennemlæses i sin helhed (på fuld tekst niveau), kan uploades som PDF-fil til programmet, hvorefter hele artiklen kan læses og specifikke tekststykker

markeres og kommenteres. I skriveprocessen anvendes referencehåndteringsværktøjet til at indsætte referencer i behandlingsvejledningen og generere den samlede referenceliste.

4.2.2 Sortering af søgeresultater

Når søgeresultater foreligger og dubletter er fjernet, er det projektgruppen i sekretariatets opgave at sortere på *titel og abstract* niveau med henblik på at udvælge oversigtsartikler eller primære studier til fuldtekst gennemgang.

Der læses litteratur i fuld tekst, når referencen vurderes at være relevant. Herefter sorteres de udvalgte referencer på fuldtekstniveau i samarbejde med medlemmer fra fagudvalget med henblik på at udvælge studier, som skal indgå i det videre arbejde. I udvælgelsen af evidens er det vigtigt at undgå systematiske fejl. In- og eksklusionskriterierne skal følge det fokuserede spørgsmål, der ønskes svar på. Kriterierne er tydeliggjort ved de populationer, interventioner, sammenligninger, effekt-mål og studiedesigns, der ønskes dækket i gennemgangen. Dette bør derfor fremgå af projektprotokollen.

Fagudvalget har desuden mulighed for at supplere med klinisk relevant litteratur (udenfor søgningen) identificeret via sekundær litteratur eller eget kendskab til litteraturen, såfremt den opfylder de valgte in- og eksklusionskriterier (PICO og studiedesign).

Ekskluderede studier, samt årsag til eksklusion noteres (se bilag D).

4.2.3 Søgebeskrivelse

Sekretariatets søgespecialist udformer en overordnet søgebeskrivelse, som indeholder beskrivelse af hele søgeprocessen, som den er foregået, fra søgningen efter retningslinjer til søgningen per fokuserede spørgsmål til eventuel supplerende søgninger. Når litteratursøgnings- og sorteringsprocessen er afsluttet, udfyldes et flowdiagram, der dokumenterer, hvor mange referencer der blev fundet og hvilke der blev sorteret fra. Se skabelonen til flowchart (bilag D).

4.3 Vurdering af evidens

Studiets design afgør hvordan evidensen skal vurderes. I de efterfølgende afsnit gennemgås vurderingen af retningslinjer, systematiske oversigtartikler, randomiserede forsøg og kohorte studier.

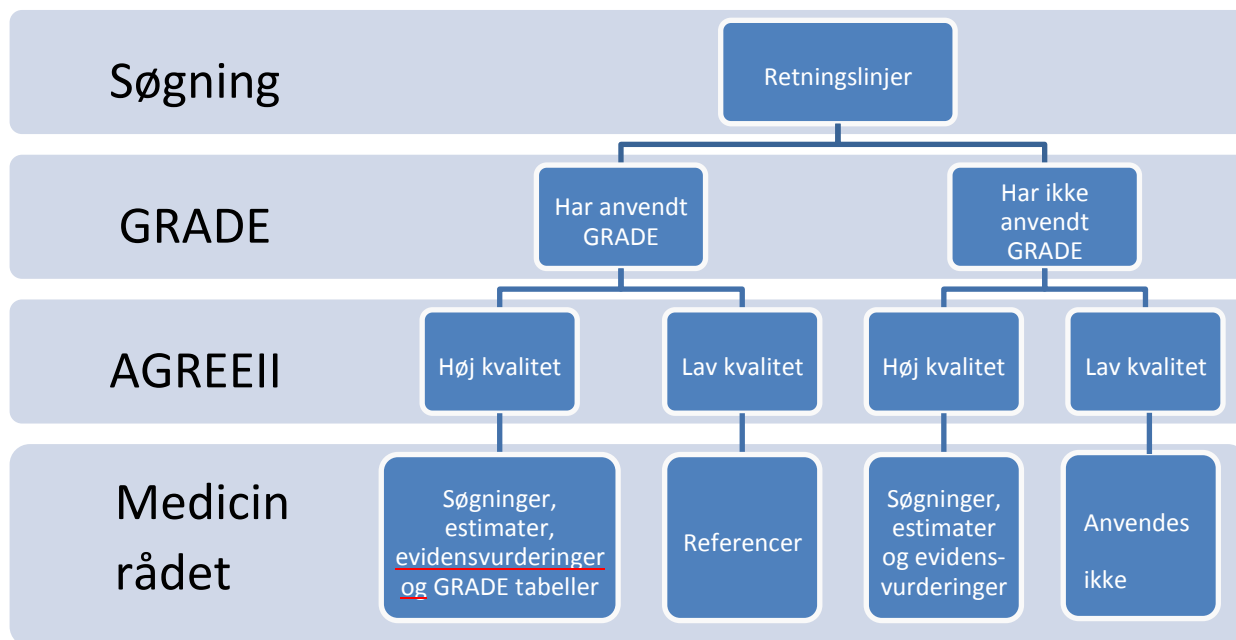
4.3.1 Vurdering af retningslinjer

Udvalgte retningslinjer vurderes ved hjælp af AGREE II værktøjet (<http://www.agreetrust.org>). Projektgruppen vurderer alle udvalgte retningslinjer og koordinerer hvilke fagudvalgs-medlemmer, der vurderer hvilke retningslinjer. I tilfælde af uenighed om vurderingen kontakter projekt- og metodeansvarlig fagudvalgsformanden og konsensus søges opnået ved hjælp af diskussion.

AGREE II har udviklet My AGREE PLUS, et online værktøj, der hjælper igennem processen. Der findes hjælp og videoer her: (<http://www.agreetrust.org/help/>). En eksisterende retningslinje kan potentielt bruges som kilde til:

- Supplerende referencer
- Søgninger
- Evidensvurderinger
- Estimer

Figur 4 Diagram, der illustrerer processen i vurderingen af retningslinjer



De egnede retningslinjer gennemgås af projekt- og metodeansvarlig med henblik på at afklare hvilke af de fokuserede spørgsmål, de kan bruges til at besvare. For at kunne vurdere, hvorvidt retningslinjen er af høj eller lav kvalitet fokuseres på, hvordan retningslinjen vurderes i domæne 3 'Rigour of development' i AGREE II værktøjet. Domænet består af følgende komponenter:

AGREE II Domain 3. Rigour of development

7. Systematic methods were used to search for evidence.
8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.
9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.
10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.
11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.
14. A procedure for updating the guideline is provided.

Nedenstående tabel viser, hvad der kræves for at en retningslinje kan bruges som kilde til de forskellige elementer (supplerende referencer, søgninger, evidensvurderinger, estimater):

Kilde til supplerende referencer

Kan bruges så snart retningslinjen dækker relevante fokuserede spørgsmål

Kilde til søgninger

Kan bruges når følgende områder er tilfredsstillende dækket:

7. Systematic methods were used to search for evidence
8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

Kilde til evidensvurderinger

Kan bruges når følgende områder er tilfredsstillende dækket:

7. Systematic methods were used to search for evidence
8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.
9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.
12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

Kilde til estimater

Kan bruges hvis meta-analyser er udført og følgende områder er tilfredsstillende dækket:

7. Systematic methods were used to search for evidence.
8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.
9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.
12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

Baseret på denne gennemgang udfyldes skemaet 'Overblik over retningslinjer'. Se bilag E. Der skal for hver retningslinje afrapporteres, hvilken AGREE II score, der blev opnået, både samlet og særskilt for domæne 3 'Rigour of development'. Det skal anføres, om retningslinjen er fundet egnet til anvendelse i fælles regionale behandlingsvejledning og om retningslinjen har anvendt GRADE, samt dato for den seneste litteratursøgning i retningslinjen.

Såfremt retningslinjen kan bruges til andet end blot supplerende referencer, tager fagudvalget nu stilling til hvilke kliniske spørgsmål, der er dækket i den pågældende retningslinje.

Processen gentages for alle egnede retningslinjer. Dette giver et overblik over hvilke fokuserede spørgsmål der er dækkede og for hvilke, det er nødvendigt at gå videre til at søge efter systematiske oversigtsartikler, samt for hvilke fokuserede spørgsmål, der skal foretages en opdateret søgning. For de fokuserede spørgsmål, hvor der ikke findes retningslinjer skal der igangsættes søgninger efter systematiske oversigtartikler. For de fokuserede spørgsmål, hvor der findes egnede retningslinjer skal det afgøres om deres søgninger er opdaterede eller om der skal søges efter systematiske oversigtartikler for den manglende periode.

Videre læsning:

AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: The AGREE project. QualSaf Health Care. 2003(1):18-23.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 1: Performance, usefulness and areas for improvement. CMAJ. 2010(10):1045-52.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 2: Assessment of validity of items and tools to support application. CMAJ. 2010(10):E472-8.

ADAPTE håndbogen

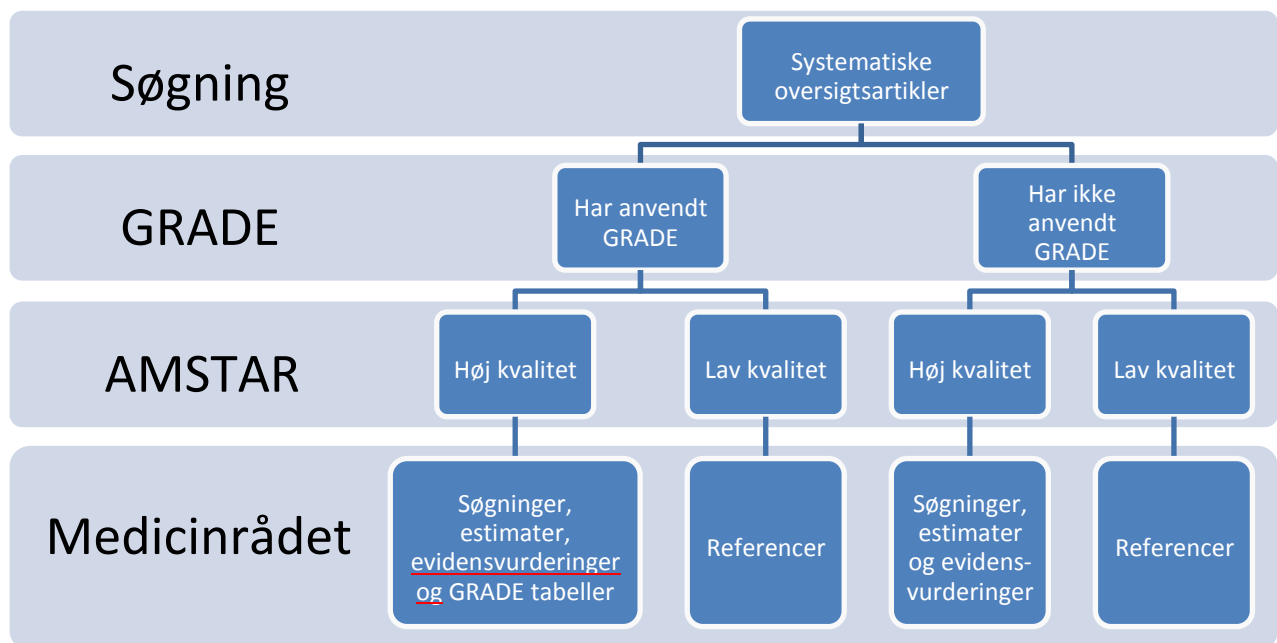
4.3.2 Vurdering af systematiske oversigtsartikler

Systematiske oversigtsartikler vurderes ved hjælp af AMSTAR værktøjet (<http://amstar.ca/>). Projektgruppen vurderer alle udvalgte systematiske oversigtsartikler og denne vurdering fremlægges og valideres af fagudvalget.

En systematisk oversigtsartikel kan potentielt bruges som kilde til:

- Supplerende referencer
- Søgninger
- Evidensvurderinger
- Estimer

Figur 5 Diagram, der illustrerer processen i evidensvurdering af systematiske oversigtsartikler



De egnede systematiske oversigtsartikler gennemgås af projektgruppen med henblik på, hvilke af fokuserede spørgsmål der kan besvares efter de forskellige komponenter af AMSTAR værktøjet (Bilag H):

AMSTAR

1. Was an "a priori" design provided?
2. Was there duplicate study selection and data extraction?
3. Was a comprehensive literature search performed?
4. Was the status of publication (i.e., grey literature) used as an inclusion criterion?
5. Was a list of studies (included and excluded) provided?
6. Were the characteristics of the included studies provided?
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?
10. Was the likelihood of publication bias assessed?
11. Were potential conflicts of interest included?

Nedenstående tabel viser, hvad der kræves for at en systematisk oversigtartikel kan bruges som kilde til de forskellige elementer:

Kilde til supplerende referencer

Kan bruges så snart den systematiske oversigtsartikel dækker relevante fokuserede spørgsmål.

Kilde til søgninger

Kan bruges når der er klare in- og eksklusionskriterier og følgende område er tilfredsstillende dækkende:

3. Was a comprehensive literature search performed?

Kilde til evidensvurderinger

Kan bruges når der er klare in- og eksklusionskriterier og følgende område er tilfredsstillende dækkende:

3. Was a comprehensive literature search performed?
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

Kilde til estimater

Kan bruges når, og hvis metaanalyser er udført og følgende områder er tilfredsstillende dækket:

3. Was a comprehensive literature search performed?
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

Der skal for hver systematiske oversigtsartikel afrapporteres hvilken AMSTAR score, der blev opnået. Det skal anføres om oversigtsartiklen er fundet egnet til anvendelse i den fælles regionale behandlingsvejledning og om den har anvendt GRADE, samt dato for den seneste litteratursøgning i oversigtsartiklen.

Såfremt oversigtsartiklen kan bruges til andet end blot supplerende referencer, tager projektgruppen nu stilling til hvilke kliniske spørgsmål, der er dækket i den pågældende oversigtsartikel. Dette noteres og processen gentages for alle egnede oversigtsartikler. Gennemgangen giver et overblik over hvilke fokuserede spørgsmål der er dækkede og for hvilke, det er nødvendigt at fortsætte til næste trin i litteratursøgningsprocessen (primær litteratur). For de fokuserede spørgsmål, hvor der ikke findes systematiske oversigtsartikler, skal der igangsættes søgninger efter primære studier. For de fokuserede spørgsmål, hvor der findes egnede oversigtsartikler, skal det afgøres, om deres søgninger er opdaterede eller om der skal søges efter primære studier for den manglende periode.

Se AMSTAR bilag H

4.3.3 Vurdering af primære studier

Individuelle studiers risiko for bias kan vurderes ved hjælp af checklister. I tabel 2 ses de checklister der anvendes i arbejdet med fælles regional behandlingsvejledning.

Tabel 2 Risk of bias checklister for primære studier

Studiedesign	Checkliste	Reference
Randomiserede forsøg	Cochrane Risk of Bias Tool	http://handbook.cochrane.org/
Observationelle studier (kohorte,)	Cochrane Risk of Bias Tool	http://handbook.cochrane.org/

Evidensvurdering bør altid foretages af to personer i projektgruppen. Efter at data er ekstraheret (trukket ud) og der er opnået konsensus, overføres beskrivelser af de inkluderede studier, risiko for bias vurderingen og resultaterne fra studierne i separat skema. (Bilag J). IT-programmet RevMan bruges til at foretage meta-analyser. ([link](#))

Videre læsning:

Lundh A, Gøtzsche PC. Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. BMC Med Res Methodol. 2008 Apr 21;8:22.

4.4 Sammenfatning af evidens

Ved hjælp af litteratursøgnings- og sorteringsprocessen beskrevet i de foregående afsnit er de studier identificeret, der danner evidensgrundlaget for anbefalingerne. I dette afsnit gennemgås, hvorledes evidensen sammenfattes.

4.4.1 Dataekstraktion

Formålet med dataekstraktion er at hente relevant information ud af studier. Hvad der er relevant information defineres i de fokuserede spørgsmål. Der bruges forskellige skemaer til dataekstraktion afhængigt af om der er tale om retningslinjer, systematiske oversigtsartikler, randomiserede forsøg eller kohorte studier. Processen bør ske systematisk og konsekvent for de enkelte studier. Det er hensigtsmæssigt at anvende et skema jf. bilag F.

Dataekstraktionen skal foretages af projektgruppen og valideres af fagudvalget.

4.4.1.1 Retningslinjer

Såfremt den fundne retningslinje er opdateret kan estimer direkte anvendes. Hvis en supplerende søgning har afsløret nyere studier som nødvendiggør en opdatering af estimatet, foretages en vurdering af hvordan dette bedst gøres af projekt- og metodeansvarlig evt. i samarbejde med biostatistikere.

Overvejelser om brugen af eksisterende retningslinjer

Anvendelse og opdatering af en eksisterende retningslinje er et kontroversielt emne, blandt andet fordi det ikke er bevist, at dette er tidsbesparende i forhold til at starte med en søgning efter systematiske litteraturgennemgange. Det vil i særdeleshed være gældende i de tilfælde, hvor det besluttes at anvende en retningslinje, der ikke er udført efter GRADE metoden. Hvis retningslinjen ikke anvender GRADE, er det en nødvendighed med en kritisk gennemgang af kvaliteten af den underliggende, udvalgte litteratur. Denne proces tager tid. Dette er på den anden side også gældende ved anvendelsen af systematiske litteraturgennemgange, der som oftest heller ikke inkluderer GRADE tabeller.

4.4.1.2 Systematiske oversigtsartikler

Såfremt den fundne systematiske oversigtsartikel er opdateret, kan estimer direkte anvendes. Hvis en supplerende søgning har afsløret nyere studier, som nødvendiggør en opdatering af estimatet, foretages en vurdering af hvordan dette bedst gøres af projekt- og metodeansvarlig evt. i samarbejde med biostatistikere.

4.4.1.3 Primære studier

For randomiserede studier foretages dataekstraktionen i et internt arbejdsdokument (Bilag F). For andre typer studiedesigns anvendes ligeledes interne arbejdsdokumenter.

Tabel 3 Oversigt over skemaer/værktøjer til dataekstraktion af primære studier

Studiedesign	Skema
Randomiserede forsøg	Bilag G
Observationelle studier (kohorte,)	Bilag G

4.4.1.4 Meta-analyser

Resultaterne fra de primære studier kan præsenteres deskriptivt (narrativt) eller om muligt i en meta-analyse (kvantitativ opsummering). En meta-analyse er en metode, som gør det muligt at sammenfatte resultater fra flere randomiserede kontrollerede studier, så vi opnår et bedre datagrundlag for at vælge den bedste behandling. Det er ikke altid tilrådeligt at lave en meta-analyse. Studier kan være for uensartede til at det giver mening at sammenfatte dem i en meta-analyse. Dette kan skyldes, at for eksempel populationerne eller interventionerne i de enkelte studier er for forskellige. Der kan også være tale om at studierne design er for forskellige. I sådanne tilfælde frarådes det også at lave en simpel optælling over hvor mange studier der støtter en given intervention og hvor mange der fraråder den, da denne form for analyse antager, at studier er fuldstændigt ens med hensyn til deres størrelse (antal patienter eller events) og deres metodologiske kvalitet. Det er derfor nødvendigt at beskrive mere detaljeret, hvad de enkelte studier fandt med hensyn til de inkluderede effektmål, hvor store de er og hvad deres metodologiske kvalitet er. Et eksempel på en narrativ analyse findes her [LINK](#).

Metaanalysen tager udgangspunkt i enkeltstudiers effektestimater og konfidensintervaller. I selve analysen foretages en vægtning af disse estimater, der primært er baseret på de absolutte tal fra studierne (antal hændelser og deltagere i hvert enkelt studie). Meta-analysen beregner et samlet effektestimater for hvert effektmål. Med det samlede estimat etableres et konfidensinterval. Den grafiske fremstilling af en meta-analyse kaldes et "forest plot".

Det anbefalede output af en meta-analyse er relative mål f.eks. RR, OR eller HR, fordi relative mål har den fordel, at de som regel er stabile på tværs af populationer med forskellige baseline værdier.

Absolutte mål har den fordel, at de er meget anvendelige for klinisk beslutningstagning og det vil ofte være nødvendigt at estimere absolutte mål for at vurdere, hvorvidt forskellen er klinisk relevant (se afsnit 3.1.1 om klinisk relevante forskelle). Den valide metode til at estimere den absolutte risiko reduktion er at gange den relative risiko fra meta-analysen med det mest plausible estimat af baseline risikoen i kontrolgruppen. Da baseline risiko i praksis ofte er svær at estimere, er det en mulighed at tage denne risiko fra resultaterne i kontrol gruppen.

Hvis data vurderes at være tilstrækkeligt homogene på tværs af studier, er det muligt at lave meta-analyser. Projekt- og metodeansvarlig har som hovedregel ansvaret for at lave meta-analyserne.

Det kan ofte være nødvendigt at kontakte en biostatistiker ved udførelsen af meta-analyser. Meta-analyser laves i RevMan (tech.cochrane.org/revman)

Principperne for meta-analyser følges som beskrevet i: [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#) .

4.4.1.5 Indirekte sammenligninger og netværks meta-analyser

Direkte sammenligninger fra randomiserede studier er at foretrække, når effekten af forskellige interventioner vurderes i forhold til hinanden. Desværre er det ikke altid at de sammenligninger, som Medicinrådet ønsker at foretage, er undersøgt head-to-head. Indirekte sammenligninger er sammenligninger, der er lavet mellem interventioner, der ikke er sammenlignet direkte med hinanden. Indirekte sammenligninger fra randomiserede studier er ikke randomiserede sammenligninger, men er i realiteten observationelle

resultater på tværs af studier, og bør derfor nøje vurderes i forhold til bias (for eksempel i form af confounding).

I situationer hvor Medicinrådet både har indirekte og direkte evidens for en sammenligning bør der - med mindre den direkte evidens er behæftet med meget store mangler i studie-design - primært lægges vægt på resultaterne fra de direkte sammenligninger.

Den statistiske fremstilling af indirekte sammenligninger foretages i form af en netværks meta-analyse. Vurderingen af kvaliteten og eventuel inklusion af en eksisterende netværks meta-analyse, og udførelsen af egne netværks meta-analyser, skal altid foregå i tæt samarbejde med en biostatistiker.

Videre læsning:

Cochrane Handbook Systematic Reviews of Interventions

EUnetHTAs vejledning: COMPARATORS & COMPARISONS: Direct and indirect comparisons

4.5 Gradering af evidens (GRADE)

Når man systematisk har gennemgået den identificerede litteratur, der relaterer sig til de fokuserede spørgsmål, skal man vurdere kvaliteten af evidensen og gradere styrken af anbefalingerne.

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system) er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger. GRADE systemet adskiller sig fra andre evidens-vurderingsystemer på den måde, at den vurderer kvaliteten af evidensen per effektmål og på tværs af studier.

En skematisk proces over GRADE processen se fig. 1

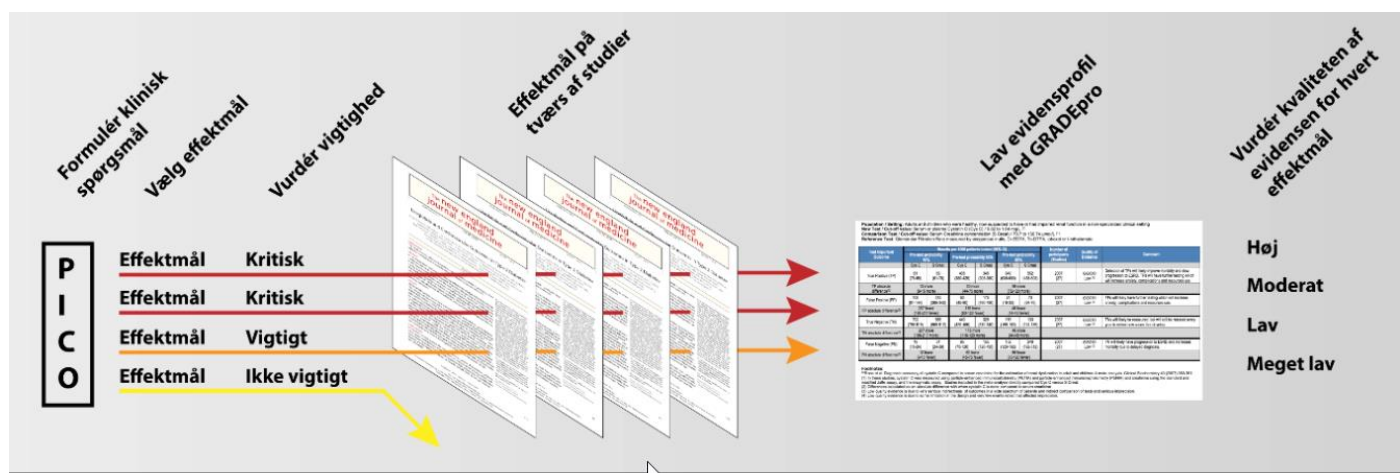


Fig 1.

Den følgende tekst vil gennemgå systemet i nærmere detaljer. For mere information henvises til GRADE working groups hjemmeside, hvor der blandt andet er links til en artikelserie i Journal of Clinical Epidemiologi, som gennemgår de forskellige aspekter af GRADE processen.

GRADE-processen starter med fokuserede spørgsmål, hvor også alle de kritiske og vigtige effektmål er specificerede. Efter at evidensen er identificeret, giver GRADE eksplicite kriterier, hvormed man kan vurdere kvaliteten af evidensen ud fra fire kriterier fra meget lav til høj. Kriterierne inkluderer: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, hvor indirekte evidensen er samt risikoen for publikations bias.

Graderingen af evidensen sker i to etaper. Først graderes tiltroen til estimerne af effekten for de enkelte effektmål. Herefter graderes det overordnede niveau af evidens for det fokuserede spørgsmål.

4.5.1 Vurdering af tiltroen til det enkelte effektmål

For hvert fokuseret spørgsmål foretages en separat vurdering af evidensen. Såfremt der foreligger data for flere relevante effektmål (f.eks. død, myokardieinfarkt, apopleksi, blødning) lægges der særligt vægt på de for patienterne mest kritiske effektmål.

Eksempelvis er død og myokardieinfarkt mere patientrelevante end kolesterolniveau eller carotis intima tykkelse. Der bør altid medtages minimum én skadesvirkning i vurderingen.

For hver effektmål foretages en individuel evidensvurdering. I GRADE opererer man med fire niveauer for kvaliteten af evidensen:

Høj (⊕⊕⊕⊕)

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕○)

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕○○)

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav (⊕○○○)

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

For behandlingsinterventioner har man som udgangspunkt høj tiltro til evidens fra randomiserede forsøg, mens observationelle studier som udgangspunkt er af lav kvalitet. Denne tiltro kan nedgraderes efter en gennemgang af studierne risiko for bias, konsistensen af resultaterne på tværs af studier, den samlede præcision og størrelsen af effektestimater, hvor direkte de inkluderede studier svarer på det fokuserede spørgsmål samt risikoen for publikationsbias. Estimer fra observationelle studier har man som udgangspunkt lav tiltro til. Dog kan tiltroen til estimer fra velgennemførte observationelle studier opgraderes, hvis der for eksempel er store effekter eller dosis-respons sammenhænge eller hvis der ikke er taget hensyn til confounders, som ellers ville have øget den estimerede effekt.

Tabel 4 Ned- og opgradering af evidens for effekt af interventioner (GRADE)

Evidensniveau udgangspunkt	Studiedesign	Nedgradering	Opgradering	Endeligt evidensniveau
Høj	Randomiserede forsøg	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko for bias • Inkonsistens • Indirekte evidens • Unøjagtighed • Publikationsbias 	<ul style="list-style-type: none"> • Effektstørrelse • Dosisrespons • Konfounding 	Høj
				Moderat
Lav	Observationelle studier			Lav
				Meget lav

4.5.2 Nedgradering af evidensen for effekt af interventioner

Evidensen kan nedgraderes et til to evidensniveauer for hvert af følgende domæner:

- Risiko for bias
- Inkonsistens
- Indirekte evidens
- Unøjagtighed
- Publikationsbias

For hvert domæne kan en nedgradering foretages. Er problemet mindre nedgraderes et niveau (eksempelvis fra høj til moderat) og er problemet stort nedgraderes to niveauer (eksempelvis fra høj til lav). Nedenfor gennemgås kort de forskellige domæner, for en nærmere beskrivelse, se de forskellige artikler i GRADE serien i Journal of Clinical Epidemiology,

Videre læsning

<http://www.gradeworkinggroup.org>

Risiko for bias

Findes der retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler, hvor der er foretaget en relevant vurdering af bias i primærstudierne, kan disse overtages. Ellers kan man bruge Cochrane's *Risk of Bias Tool* til at vurdere randomiserede forsøg, Eksempelvis vil et randomiseret forsøg med manglende blinding, risiko for selektionsbias grundet manglende skjult allokering og stort frafald nedgraderes to niveauer, hvorimod et randomiseret forsøg alene med moderat frafald vil nedgraderes et niveau. Selektiv rapportering af effektmål (kun de mest positive rapporteres) kan også være en bias, som bør vurderes.

Inkonsistens

Hvis der er inkonsistens i resultaterne fra forskellige studier nedgraderes evidensen. Inkonsistens kan skyldes forskelle i populationer, interventioner, behandling i kontrolgruppen eller definition af effekter. Er der en god forklaring, der opfylder subgruppe kriterierne, herunder at de stemmer med få og a priori definerede hypoteser, så nedgraderer man ikke, men vil snarere differentiere anbefalingerne til forskellige subgrupper.

Indirekte evidens

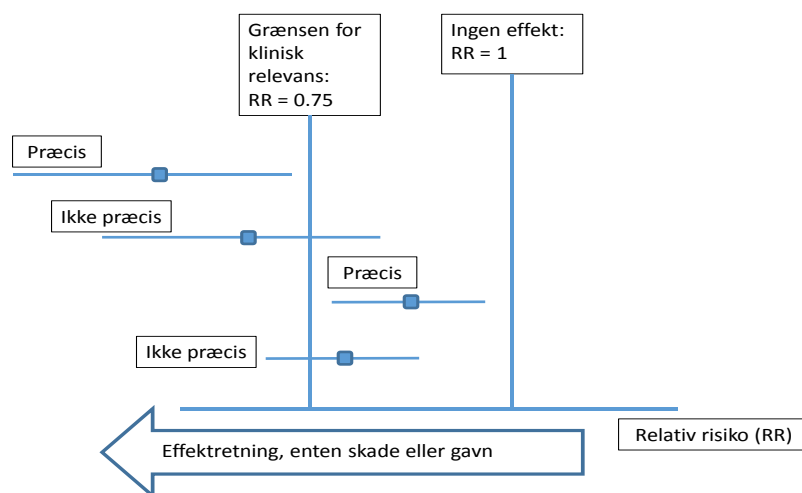
Relaterer evidensen sig ikke direkte til ens kliniske spørgsmål foretages en nedgradering. Indirekte evidens kan have to baggrunde: 1. Man ønsker at sammenligne to behandlinger overfor hinanden, men de enkelte behandlinger er kun sammenlignet overfor placebo. 2. Der er forskelle i population, intervention, kontrolgruppe eller den måde effekterne er målt på mellem det kliniske spørgsmål og de tilgrundliggende studier. Eksempler: Spørgsmålet relaterer sig til ældre med multiple komorbiditeter, men evidensen stammer fra midaldrende, relativt raske personer. Spørgsmålet relaterer sig til kirurgisk behandling på et provinshospital i et udviklingsland, men evidensen relaterer sig til behandling på et højtspecialiseret universitetshospital i et industrialiseret land. Spørgsmålet relaterer sig til 40 mg simvastatin behandling i kontrolgruppen, men evidensen stammer fra studier med 10 mg simvastatin. Spørgsmålet relaterer sig til diabetiske komplikationer, men evidensen stammer fra effekt på blodsukker.

Link

[http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(11\)00183-1/fulltext](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(11)00183-1/fulltext)

Unøjagtighed

Hvis effektestimateret er unøjagtigt, dvs. konfidensintervallet er bredt, foretages en nedgradering. Det vurderes, om konfidensintervallet overlapper den mindste relevante forskel og om man ville komme med forskellige anbefalinger i hver sin ende af konfidensintervallet.



Publikationsbias

Hvis der er tegn på publikationsbias (manglende publicering af hele studier) eller selektiv rapportering af effekter (kun de mest positive rapporteres) foretages en nedgradering. Det ses eksempelvis, hvis der kun er publiceret studier, der anvender metoder til at måle effektmål, som ikke svarer til, hvad man vil forvente at anvende (eksempelvis brug af en atypisk depressionsskala).

4.5.3 Opgradering

Evidensen fra veludførte observationelle studier kan opgraderes et til to niveauer inden for følgende domæner:

- Effektstørrelse
- Dosis-respons
- Confounding

For hvert domæne kan der foretages en opgradering. Styrker domænet evidensen lidt, opgraderes det et niveau (eksempelvis fra lav til moderat), og styrker det evidensen meget, opgraderes det to niveauer (eksempelvis fra lav til høj).

Effektstørrelse

Hvis effekten i et observationelt studie er stor, kan evidensen opgraderes et niveau, og hvis den er meget stor to niveauer. Der er her tale om helt ekstraordinære tilfælde, hvor der er tale om en faktor fem til ti relativ forskel mellem grupperne.

Dosis-respons

Hvis der er ses en dosis-respons sammenhæng kan evidensen opgraderes. Eksempelvis doseringen af AK-behandling og blødningsrisiko.

Confounding

Eventuelt confounding vil bidrage til at underestimere effekten. Hvis eksempelvis en given behandling kun gives til de mest syge patienter, vil manglende kontrol for sygdomsgrad bevirke, at effekten på mortalitet underestimeres.

4.5.4 Evidensprofiler

Formålet med præsentation af evidensprofiler er at give et overblik over studierne karakteristika (design, blinding, in og eksklusionskriterier) og effektestimater (absolutte og relative).

Disse indføres i separate skabeloner (bilag F).

4.5.5 GRADE profil

Den overordnede vurdering af evidensens kvalitet vurderes per effektmål som beskrevet i afsnit 4.5.1 GRADE profilen illustrerer vurderingen for hvert af de fem GRADE-kategorier.

Profilerne udarbejdes ved hjælp af GRADEpro-software [LINK](#)

4.5.6 Vurdering af tiltroen til det overordnede evidensniveau

Når tiltroen til de enkelte effektestimater er vurderet på effektmål-niveau, skal den samlede tiltro til evidensen vurderes på tværs af effektmål. Dette afgøres af de effektmål, der er defineret som kritiske for udarbejdelsen af anbefalingen, og det overordnede evidensniveau fastsættes som udgangspunkt efter det lavest vurderede, kritiske effektmål.

Når anbefalingen skal formuleres, tager arbejdsgruppens udgangspunkt i tiltroen til hvorvidt effektestimaterne er pålideligt underbyggede og kan støtte en given anbefaling.

Videre læsning:

GRADE arbejdsgruppen (www.gradeworkinggroup.org)

Artikelserie i Journal of Clinical Epidemiology om GRADE
(http://www.gradeworkinggroup.org/publications/JCE_series.htm)

4.6 Udarbejdelse af anbefalinger

Anbefalinger kan være for eller imod en given intervention, hvilket afhænger af effektestimaterne set i forhold til de øvrige interventioner. Styrken af anbefalingen kan være stærk eller svag, hvilket afhænger af tiltroen til de estimerede effekter, patienternes værdier og præferencer, balancen imellem gavnlige og skadelige virkninger, samt eventuelle praktiske forhold (er anbefalingen mulig at implementere, er den acceptabel for alle vigtigste interessenter, er der sikret lighed til tilgangen af behandlingen). En anbefaling bør være svag, når man har lav tiltro til de estimerede effekter, eller når balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger gør, at patienternes præferencer forventes at variere. En anbefaling bør være stærk, når man har stor tiltro til de estimerede effekter, og balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger samtidig er entydig.

4.6.1 Fra evidens til anbefaling

Det er ikke alene tiltroen til de estimerede effekter og bivirkninger, der ligger til grund for en anbefaling. Nedenstående faktorer skal også diskuteres systematisk i fagudvalget, når en anbefaling udarbejdes. Fagudvalgets væsentligste overvejelser dokumenteres og publiceres sammen med anbefalingen. Overvejelserne beskrives som i nedenstående skema:

Balance mellem effekt og skadevirkning

Ved stillingtagen til, om et aktuelt lægemiddel skal anvendes gælder:

Hvis gavnlige virkninger af behandlingen utvetydigt overstiger de skadelige, kan man give en stærk anbefaling for.

Hvis balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er uklar, gives en svag anbefaling, for eller imod.

Kvalitet af estimerede effekter

Er tiltroen til de estimerede effekter meget lav, lav, moderat eller høj? Stærke anbefalinger for lægemidlet kræver som udgangspunkt, at man har moderat eller høj tiltro til effekterne for de kritiske effektmål.

Værdier og præferencer

Hvis fagudvalget vurderer, at patienterne vil vælge forskelligt, når de informeres om de gavnlige og skadelige effekter af behandlingen, dvs. at valget er præferencefølsomt, vil anbefalingen som udgangspunkt blive svag, for eller imod. Det samme gør sig gældende, hvis man er usikker på, hvad patienternes værdier og præferencer er.

Hvis langt de fleste patienter vil træffe den samme beslutning om behandlingen, vil anbefalingen som udgangspunkt være stærk, for eller imod.

Andre overvejelser

Her noteres andre overvejelser fagudvalget har gjort sig. Det kan f.eks. være praktiske forhold f.eks. lægemiddelhåndteringen ved de involverede lægemidler, hvorvidt anbefalingen er mulig at implementere, om den er acceptabel for alle de vigtigste interessenter og hvorvidt der kan sikres lighed til tilgangen af behandlingen.

Her foretages en afvejning af de forskellige argumenter, der leder til anbefalingen. Hensigten er at gøre beslutningsprocessen gennemskelig. Hvilke effektmål valgte fagudvalget at lægge vægt på, var patientpræferencer afgørende, etc. Uddyb også, hvis der blev givet en svag anbefaling, selvom der var høj tiltro til evidensen.

Dette kan f.eks. skyldes, at effekterne er små og det blev vurderet, at der var præferencefølsomhed. Det samme gælder, hvis der blev givet en stærk anbefaling i tilfælde med lav tiltro til evidensen, men hvor alle effektmål pegede i den samme retning og der ikke var præferencefølsomhed.

4.6.2 Kliniske sammenligningsgrundlag

Ved ligestilling af lægemidler skal et klinisk sammenligningsgrundlag beskrives. Det kliniske sammenligningsgrundlag indeholder aspekter om både klinisk faglige og klinisk praktiske forhold. Det skal i det kliniske sammenligningsgrundlag fremgå hvor mange og hvor store doser i en klinisk relevant tidsperiode der skal til for, at de forskellige lægemidler kan betragtes som sammenlignelige samt de håndterings- og anvendelsesmæssige forhold, som forventes at have betydning. Det skal fremgå hvordan lægemidlet administreres. Hvis der eksempelvis findes tabletter i forskellige styrker og kun én styrke anbefales, skal det beskrives, hvordan man angiver den anbefalede dosis.

Lægemidler, hvor der ikke kan dokumenteres kliniske relevante forskelle, vil som udgangspunkt blive ligestillet. Det kliniske sammenligningsgrundlag vil danne grundlag for

den efterfølgende omkostningsanalyse, som AMGROS varetager. Når resultatet af udbud foreligger vil der blive udarbejdet en lægemiddelrekommandation (se 4.6.4).

Sammenligningsgrundlaget defineres for hver af de relevante patientpopulationer: Det skal fremgå klart, hvilken patientpopulation der er tale om, herunder om der kun er tale om nye patienter eller man også forventer at skifte behandling hos patienter, der allerede er i behandling. Endelig skal det fremgå hvor stor en andel af den angivne patient populationen, der forventes at blive sat i behandling med 1.valgspræparatet. Er den forventede andel under 80-90% skal dette kort begrundes.

4.6.3 Omkostningsanalyser

På baggrund af det kliniske sammenligningsgrundlag udarbejder Amgros komparative omkostningsanalyser for ligestillede interventioner. Formålet med omkostningsanalyserne er at tydeliggøre, hvilke omkostninger, der er forbundet med de ligestillede interventioner. Omkostningsanalyserne inddrager alle relevante lægemiddel- og behandlingsrelaterede omkostninger for både sundhedsvæsen og patient, med undtagelse af produktionstab. Amgros kan, hvis der er behov for det, indhente tillægsoplysninger hos lægemiddelindustrien.

4.6.4 Lægemiddelrekommandation

I lægemiddelrekommandationen fremgår det, hvilken rækkefølge ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres omkostninger (lægemiddelpris (tilbudspriser fra udbudsrunder) og relaterede omkostninger). Et lægemiddel, som er fundet klinisk inferiørt vil aldrig kunne prioriteres højere i lægemiddelrekommandationen alene pga. lavere totalomkostninger end et klinisk højere prioriteret lægemiddel.

4.6.5 Manglende evidens

De fokuserede spørgsmål, der stilles i en fælles regional behandlingsvejledning, er spørgsmål, som fagudvalgets medlemmer har fundet af afgørende vigtighed. Derfor skal de fokuserede spørgsmål besvares ved anbefalinger. Disse anbefalinger skal så vidt muligt baseres på evidens, men selv i fravær af éntydig evidens, skal der formuleres en anbefaling med udgangspunkt i de øvrige forhold, der indgår i afvejningen.

4.6.6 Evidensbaserede anbefalinger

Følgende fire anbefalinger kan anvendes, hvis der er evidens: anvend, overvej, anvend ikke rutinemæssigt eller anvend ikke. Nedenfor gennemgås formulering og implikationer af de forskellige typer af anbefalinger. Er der fundet evidens for at behandlinger er ligeværdige, kan der i stedet gives en anbefaling for begge interventioner. Styrken og retningen vil afhænge af de tidligere nævnte faktorer. Er der ikke fundet evidens vælges i stedet en god praksis anbefaling.

Anvend til xx % af populationen:

Anvendes når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne for XX% af den givne population.

Overvej:

Anvendes når fordelene ved interventionen vurderes større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Anvend ikke rutinemæssigt:

Anvendes når ulemperne ved interventionen vurderes større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Medicinrådet anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre. Anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Anvend ikke:

Anvendes når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Medicinrådet vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Evidensens kvalitet – de fire niveauer

Udover anbefalingen illustreres evidensens kvalitet jf. GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation):

Høj (⊕⊕⊕⊕)

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕○)

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕○○)

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav (⊕○○○)

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Delkonklusion

Efter hver gennemgang af evidensen for en given population opsummeres anbefalingen i en delkonklusion, f.eks.: Anvend lægemiddel A eller lægemiddel B for population XX. I tilfælde af kontraindikation overvej lægemiddel C.

	[Population udfyldes]
Anvend som 1. valg til min. xx % af populationen	lægemiddel A Lægemiddel B
Overvej	lægemiddel C
Anvend ikke rutinemæssigt	Lægemiddel D
Anvend ikke	Lægemiddel E

For patientpopulationerne skal en behandlingsalgoritme tilføjes og beskrives. Procentsatserne skal angives for de pågældende behandlinger.

For yderligere beskrivelse af de forskellige evidensbaserede anbefalinger se venligst: <http://www.gradeworkinggroup.org>

4.6.7 God praksis anbefalinger

God praksis bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af fagudvalget, der har udarbejdet den fælles regionale behandlingsvejledning. Anbefalingen kan være enten for eller imod eller hverken for eller imod interventionen. God praksis anbefalinger anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de er stærke eller svage. Det kan desuden i god praksis anbefalinger overvejes, hvorvidt interventionen bør tilbydes alene som protokolleret forløb.

God praksis ✓

Ordlyd for:

Det er god praksis at overveje at...

Ordlyd imod:

Det er ikke god praksis at...

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

Det er god praksis at undlade at...

Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at...

5.0 Fase III – færdiggørelse

5.1 Indledning

Det er sekretariatets projektgruppe, som samler og sammenfatter den egentlige løbende tekst i den endelige version af den fælles regionale behandlingsvejledning. Formanden og fagudvalget kommenterer, redigerer og godkender den færdige fælles regionale behandlingsvejledning, som herefter skal godkendes af Rådet.

5.1.1 Godkendelse

Der afholdes 1 månedligt Medicinrådsmøde. Formanden og/eller udvalgte medlemmer fra fagudvalget præsenterer på mødet den udarbejdede fælles regionale behandlingsvejledning, som forelægges til godkendelse.

Ikrafttrædelsesdatoen dvs. datoen "gældende fra" bør ikke ligge før datoen for offentliggørelse, da dokumentet ikke kan implementeres og lægemiddelforbruget monitoreres, før den er tilgængelig.

Når Medicinrådets konklusioner vedrørende lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

5.1.2 Offentliggørelse

Den fælles regionale behandlingsvejledning offentliggøres sammen med Lægemiddelrekommandationen (senere efter udbudsprocessen) på Medicinrådets hjemmeside senest 10 arbejdsdage efter det Medicinrådsmøde, hvor den blev godkendt.

5.2 Efterlevelse samt monitorering af lægemiddelforbruget

For sygehuslægemidler skal der på baggrund af den fælles regionale behandlingsvejledning udarbejdes en model for monitorering af lægemiddelforbruget. Monitoreringen skal udmønte sig i regelmæssige monitoreringsrapporter, der sendes til de regionale lægemiddelkomiteer samt ledelser i regioner og på hospitaler.

Det beskrives, hvordan opfølgning og monitorering kan foregå, også i de tilfælde, hvor monitoreringen ikke kan finde sted på baggrund af data vedrørende salg til sygehusapotekerne.

Der foregår aktuelt ikke monitorering for vejledninger der dækker lægemiddelforbruget i primærsektoren.

6.0 Dokumenthåndtering

6.1 Skriveskabeloner

Projektgruppen i Sekretariatet igangsætter skriveprocessen af en fælles regional behandlingsvejledning ved at anvende skabelonen dertil. Skabelonen kan ses som rammen for opsætningen af dokumentet, hvilke afsnit dokumentet bør indeholde og ikke mindst i hvilken rækkefølge. Skabelonen skal følge den metodemæssige tilgang beskrevet i metodehåndbogen.

Sproget og det faglige niveau i fælles regionale behandlingsvejledninger skal generelt henvende sig til sundhedsprofessionelle.

Skabelonen vedligeholdes af sekretariatet. Der findes tilsvarende en skabelon for Lægemiddelrekommandationen.

6.2 Bilag

Til den fælles regionale behandlingsvejledning udarbejdes en række bilag:

- A. Generisk tidsplan
- B. Projektprotokol
- C. Søgeprotokol for systematiske oversigtsartikler og primærlitteratur
- D. Overblik over funden evidens, herunder in- og ekskluderede studier samt flowchart
- E. Overblik over retningslinjer
- F. Evidensprofiler
- G. Cochrane Risk of Bias vurderinger
- H. AMSTAR
- I. GRADE profiler