

**Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere  
lægemidler inden for samme terapiområde**

**Version 1.1**

## Indhold

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 Introduktion</b> .....  | <b>2</b>  |
| 1.0 Om metodehåndbogen.....  | 2         |
| 1.1 Hvad skal Medicinrådet?.....   | 2         |
| 1.2 Fordeling af opgaver i Medicinrådet .....                                | 3         |
| 1.3 Fælles regionale behandlingsvejledninger.....                            | 3         |
| <b>2 Forberedelse af arbejdet</b> .....                                      | <b>5</b>  |
| 2.0 Hvem kan foreslå og igangsætte en vurdering af et terapiområde?.....     | 5         |
| 2.1 Fagudvalgets opgaver.....  | 5         |
| 2.2 Sekretariatets opgaver .....   | 6         |
| 2.3 Lægemedelfirmaernes rolle .....  | 6         |
| <b>3 Projektprotokollen</b> .....  | <b>7</b>  |
| 3.0 Sådan bliver projektprotokollen udarbejdet .....                         | 7         |
| 3.1 De kliniske spørgsmål og tilhørende PICO.....                            | 8         |
| 3.1.1 Livskvalitet som effektmål .....                                       | 9         |
| 3.1.2 Brug af surrogatmål.....   | 9         |
| 3.2 Definition af mindste klinisk relevante forskelle .....                  | 10        |
| <b>4 Fælles regionale behandlingsvejledninger</b> .....                      | <b>11</b> |
| 4.0 Sådan bliver den fælles regionale behandlingsvejledning udarbejdet ..... | 11        |
| 4.1 Sådan søges systematisk efter litteratur .....                           | 11        |
| 4.1.1 Effekt og bivirkninger.....  | 11        |
| 4.1.2 Patienters værdier og præferencer .....                                | 12        |
| 4.1.3 Lægemedelfirmaer og fagudvalg kan supplere med litteratur .....        | 12        |
| 4.2 Sådan udvælges litteraturen.....   | 12        |
| 4.2.1 Værktøjer til at vurdere retningslinjer .....                          | 12        |
| 4.2.2 Værktøjer til at vurdere systematiske oversigtsartikler.....           | 13        |
| 4.2.3 Værktøjer til at vurdere primære studier .....                         | 14        |
| 4.3 Sådan sammenfattes evidensen .....                                       | 14        |
| 4.3.1 Dataekstraktion .....  | 14        |
| 4.3.2 Datasyntese .....  | 14        |
| 4.4 Sådan vurderes evidensens kvalitet.....                                  | 15        |
| 4.4.1 Domæner til vurdering af evidensens kvalitet .....                     | 16        |
| 4.4.2 Sådan vurderes den overordnede evidenskvalitet .....                   | 18        |
| 4.5 Formulering af anbefalinger.....   | 18        |
| 4.6.1 Fra evidens til anbefaling.....  | 19        |
| 4.6.2 Klinisk sammenligningsgrundlag.....                                    | 19        |
| <b>5 Afslutning af arbejdet</b> .....  | <b>19</b> |

## **1 Introduktion**

### **1.0 Om metodehåndbogen**

I denne metodehåndbog kan du læse om, hvordan Medicinrådet arbejder, når de skal vurdere flere lægemidler inden for samme terapiområde. Det er det arbejde, der ligger til grund for de fælles regionale behandlingsvejledninger.

Metodehåndbogen skal være med til at give patienter, sundhedspersonale og virksomheder indsigt i Medicinrådets arbejde. Den er desuden arbejdsredskab for Medicinrådets forskellige enheder, som du kan læse mere om under punkt 1.2.

Metodehåndbogen indeholder

- En model for, hvordan Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger, herunder en overordnet tidsplan
- En skrivevejledning til, hvordan Medicinrådet udarbejder projektprotokoller
- Retningslinjer for, hvordan Medicinrådet søger og vurderer litteratur
- Vejledninger i, hvordan Medicinrådet anvender de udvalgte metodiske redskaber til det evidensarbejde, der danner grundlag for den endelige fælles regionale behandlingsvejledning.

Det er Danske Regioner, RADS sekretariatet og Amgros, som med input fra Medicinrådets formandskab, har lavet modellen for, hvordan man udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. DEFACTUM har ydet konsulentbistand i arbejdet med Metodehåndbogen og har kommenteret på forslag hertil. Modellen bygger på Sundhedsstyrelsens "Model for udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer", Metodehåndbog version 2.1. og er tilpasset Medicinrådets arbejdsområde og processer.

### **1.1 Hvad skal Medicinrådet?**

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

Medicinrådet skal

- Sikre en hurtig og ensartet anvendelse af nye såvel som eksisterende lægemidler på tværs af sygehuse og regioner
- Stille større krav til dokumentation for, at ny og eksisterende medicin er til gavn for patienterne
- Sikre et stærkere grundlag for Amgros' prisforhandlinger og udbud. Amgros er regionernes fælles indkøbsorganisation, som primært køber medicin til sygehusene.

Medicinrådet vurderer

- Nye sygehuslægemidler (efter metoden, som er beskrevet i Metodehåndbog for nye lægemidler og nye indikationers kliniske merværdi)
- Biosimilære lægemidler (efter RADS' hidtidige praksis). Et biosimilært lægemiddel har en anden version af indholdsstoffet, med samme virkning og sikkerhed, som det originale biologiske lægemiddel.
- Flere lægemidler inden for samme terapiområde.

## 1.2 Fordeling af opgaver i Medicinrådet

Medicinrådet består af tre enheder: Rådet, sekretariatet og fagudvalgene. Når de fælles regionale behandlingsvejledninger bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder sådan

- *Rådet* godkender indstilling og kommissorium, projektprotokol og den fælles regionale behandlingsvejledning.
- *Sekretariatet* er overordnet metodeansvarlige og betjener de forskellige fagudvalg samt Rådet
- *Fagudvalgene* bidrager til den lægemiddelfaglige vurdering af terapiområder og udarbejder udkast til fælles regionale behandlingsvejledninger.

## 1.3 Fælles regionale behandlingsvejledninger

Når Medicinrådet træffer beslutning om, hvilke terapiområder der skal udarbejdes en regional behandlingsvejledning for, ser de på et eller flere af følgende kriterier

- Er det medicin, som udgør en væsentlig udgiftspost for sygehusene?
- Er det medicin, som er kendetegnet ved en stærk udgiftsvækst?
- Er det et terapiområde, hvor der kan opnås bedre kvalitet i anvendelsen, og hvor der vurderes at være behov for at opnå fælles regional konsensus?

Medicinrådet udarbejder de fælles regionale behandlingsvejledninger, som indeholder den sundhedsfaglige vurdering af de lægemidler, der sammenlignes. Vejledningerne er altså den videnskabelige og kliniske argumentation for

- Hvilke lægemidler, der kan anses for at være ligestillede (typisk afgrænset til 1. til 3. linje behandling)
- Hvem der skal behandles med lægemidlerne
- Hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- Hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- Hvordan og hvor ofte man måler effekt og bivirkninger
- Hvilke kriterier der er for behandlingsophør.

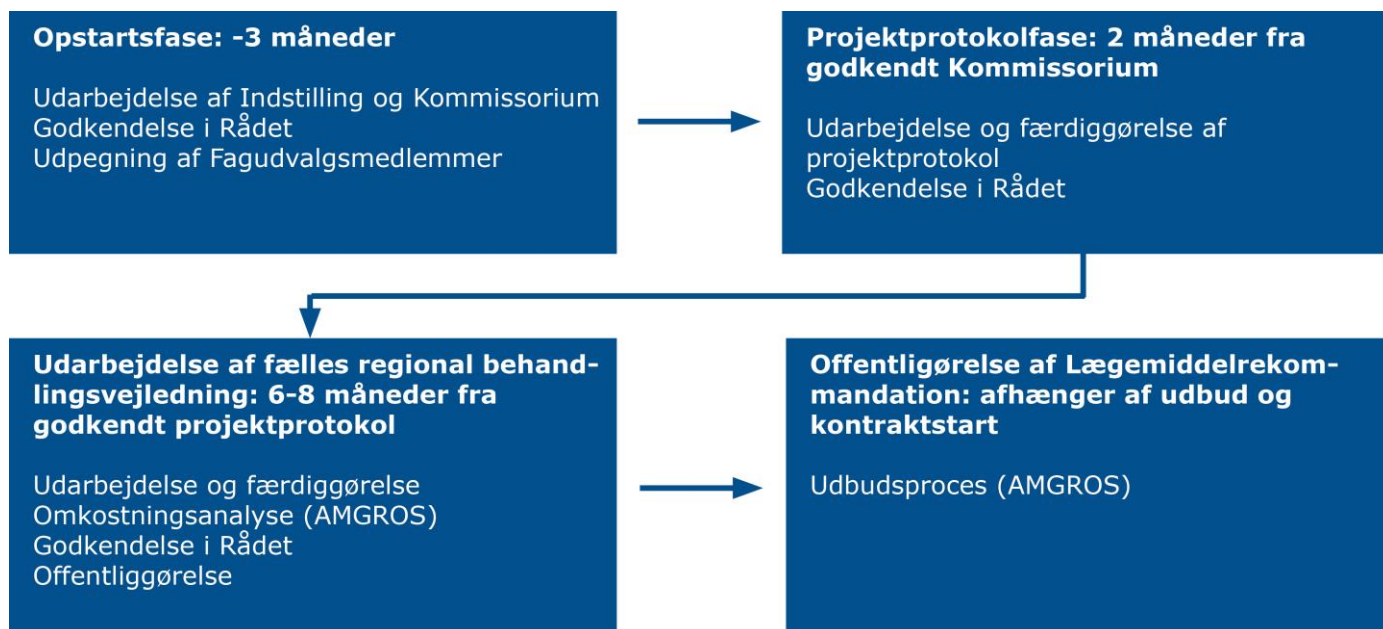
Når Medicinrådet vurderer flere lægemidler inden for samme terapiområde, forløber det overordnet i disse trin

- Medicinrådet udarbejder indstilling/kommissorium
- Medicinrådet udarbejder projektprotokol
- Medicinrådet udarbejder den fælles regionale behandlingsvejledning
- Amgros udarbejder omkostningsanalyse
- Amgros udbyder lægemidlerne
- Medicinrådet udarbejder lægemiddelrekommandation
- Regionerne implementerer lægemiddelrekommandationen
- Amgros monitorerer lægemiddelforbruget.

Projektprotokollen og den fælles regionale behandlingsvejledning bliver udarbejdet efter GRADE-metoden. GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system) er et internationalt system, der bruges til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger. Metoden består overordnet af disse elementer

1. Udformning af kliniske spørgsmål og tilhørende PICO (se afsnit 3.1)
2. Systematisk litteratursøgning
3. Udvalgelse af litteratur
4. Vurdering af risiko for bias
5. Sammenfatning af resultater
6. Vurdering af tiltro til estimater
7. Udarbejdelse af anbefaling.

Her kan du se en overordnet tidsramme for processen



## **Vejen til en fælles regional behandlingsvejledning**

I de næste afsnit vil vi beskrive, hvordan en fælles regional behandlingsvejledning bliver til. Her kan du læse om forberedelserne, om projektprotokollen, om udarbejdelsen og om afslutningen af arbejdet med fælles regionale behandlingsvejledninger, samt om aktørerne og alle processerne trin for trin.

## **2 Forberedelse af arbejdet**

### **2.0 Hvem kan foreslå og igangsætte en vurdering af et terapiområde?**

Alle (regionerne, faglige selskaber, patientforeninger, lægemiddelindustrien eller borgere) kan foreslå, at et terapiområde skal vurderes. Sekretariatet behandler opfordringen og inddrager evt. ekstern faglig ekspertise for at vurdere, om terapiområdet lever op til Medicinrådets kriterier (punkt 1.3), og hvor det evt. skal afgrænses. Sekretariatet udarbejder derefter en indstilling og forelægger den for Rådet. Det er Medicinrådet, der endeligt beslutter, om der skal udarbejdes en fælles regional behandlingsvejledning inden for terapiområdet, og om der skal nedsættes et fagudvalg.

### **2.1 Fagudvalgets opgaver**

Fagudvalget skal i hele arbejdsprocessen

- Udvalge og formulere de kliniske spørgsmål og PICO (se afsnit 3.1) i den projektprotokol, som skal danne grundlag for behandlingsvejledningen
- Bidrage med søgeord til søgestrategien, så relevant litteratur ikke bliver overset. En søgespecialist udarbejder i samarbejde med sekretariatets projektgruppe søgestrategien
- Validere litteraturen for at sikre, at alt relevant er inkluderet. Det sker efter sekretariatets projektgruppe indledningsvis har sorteret den fundne litteratur
- Validere den AGREE II-vurdering (se afsnit 4.2.1) af relevante eksisterende retningslinjer, der som udgangspunkt er udarbejdet af sekretariatets projektgruppe
- Validere den AMSTAR-vurdering (se afsnit 4.2.2) af relevante systematiske oversigtsartikler, der som udgangspunkt er udarbejdet af fagudvalgsmedlemmerne
- Validere risiko for bias-vurdering af den primære litteratur, der som udgangspunkt er udarbejdet af sekretariatets projektgruppe
- Kritisk gennemlæsning udkast samt den endelige version af den fælles regionale behandlingsvejledning
- Levere input til introduktion og baggrund til området, herunder patientpopulationer og patientgrundlag
- Levere input til at beskrive de vurderede lægemidlers karakteristika samt input til, hvordan de involverede lægemidler skal håndteres
- Udforme anbefalinger og klinisk sammenligningsgrundlag
- Levere input til plan for monitorering.

Fagudvalget mødes typisk fire til seks gange. Fagudvalgsformanden leder fagudvalgets arbejde. Fagudvalgets medlemmer må forvente, at der vil være meget arbejde med at gennemgå og validere sekretariatets arbejde med eksisterende litteratur på området mellem møderne. Der vil desuden typisk være kort frist til at kommentere på tekstudkast til behandlingsvejledningen - særligt i slutfasen.

## **2.2 Sekretariatets opgaver**

Medicinrådet stiller en projektgruppe i sekretariatet til rådighed for hvert fagudvalg. Projektgruppen består af en koordinator og af sundhedsvidenskabelige medarbejdere og ledes af en projekt- og metodeansvarlig. Projektgruppens projekt- og metodeansvarlige er primær kontaktperson for fagudvalget og har ansvaret for, at alle delprocesser foregår systematisk og efter den beskrevne metode, og at tidsrammen overholdes. Koordinatoren sikrer mødebooking, korrekturlæsning og offentliggørelse af dokumenter.

## **2.3 Lægemiddelvirksomhedernes rolle**

Når den godkendte protokol er offentliggjort, inviterer Medicinrådet de relevante lægemiddelvirksomheder til at bidrage med relevant litteratur. Senere i processen kan der være møder mellem den enkelte virksomhed og fagudvalget, hvor virksomheden har mulighed for at besvare fagudvalgets konkrete spørgsmål til firmaets lægemiddel. Fagudvalget sender i så fald spørgsmålene skriftligt til hvert enkelt virksomhed 15 arbejdsdage inden selve mødet.

## 3 Projektprotokollen

### 3.0 Sådan bliver projektprotokollen udarbejdet

Fagudvalget udarbejder med bistand fra sekretariatet en projektprotokol. Formålet med at udarbejde og offentliggøre en projektprotokol er at facilitere en stringent og transparent proces.

Projektprotokollen skal indeholde disse elementer

- En kort beskrivelse af sygdommen, samt den aktuelle kliniske håndtering af sygdommen
- En kort beskrivelse af lægemidlernes karakteristika
- Begrundelserne for at igangsætte arbejdet med den fælles regionale behandlingsvejledning
- De kliniske spørgsmål med udførlige PICO-beskrivelser (afsnit 3.2).
- En vægtning af effektmål (kritiske vs vigtige)
- En foreløbig definition af, hvad der er mindste klinisk relevante forskelle for de enkelte effektmål
- En overordnet angivelse af studieselection, herunder hvilke studiedesign der planlægges medtaget (in- og eksklusionskriterier)
- En begrundelse for om der til- eller fravælges en specifik litteratursøgning på patienters værdier og præferencer
- En foreløbig søgestrategi, der angiver planlagte søgedatabaser
- En beskrivelse af, hvordan og hvilke data der planlægges at ekstraheres.

Protokollen skal godkendes af Rådet. Den godkendte projektprotokol bliver offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside.

I afsnittene herunder kan du læse mere om kliniske spørgsmål og tilhørende PICO og om definitionen af mindste klinisk relevante forskelle.



### 3.1 De kliniske spørgsmål og tilhørende PICO

En fælles regional behandlingsvejledning indeholder udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger, der vedrører brugen af lægemidler. Den primære problemstilling er oftest valget mellem lægemidler inden for samme terapiområde, herunder hvorvidt lægemidlet overhovedet skal anvendes til den patientgruppe, der undersøges. Men det kan også dreje sig om, hvorvidt man skal anvende lægemidlet til forskellige sværhedsgrader eller stadier af sygdommen, stillingtagen til opstart af behandling, ophør af behandling og behandlingsskift, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling.

Til hvert af spørgsmålene knytter sig en definition af patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (de lægemidler vi undersøger) og effektmålene. Det forkorter vi PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes).

**P**opulation (patientgruppen): Definition af sygdommen/tilstanden og patientgruppen med relevante karakteristika f.eks. performancestatus. Hvis det er relevant, skal der også være en foreløbig definition af subgrupper.

**I**ntervention (interventionen): Definition af interventionerne, altså de lægemidler, som findes inden for terapiområdet. Herunder beskrives hvilke variationer (eksempelvis dosis, administrationsform o.l.), der findes af interventionerne, og det angives specifikt hvilke variationer, der inkluderes i vurderingen. Hvis der er lægemidler, som er godkendt til patientgruppen, men som ikke optræder i behandlingsvejledningen (f.eks. fordi de anses for forældede) skal fagudvalget beskrive og begrunde dette.

**C**omparator (sammenligningsalternativet): Definition af alternativerne til de undersøgte interventioner. Da Medicinrådet ofte vil sammenligne alle de angivne interventioner, bliver de på den måde hinandens komparator. Fagudvalget kan inddrage placebo-behandling som komparator i tilfælde, hvor der er usikkerhed om effekten af interventionen, eller hvis der ikke er direkte sammenligninger af interventionerne (dvs. ved indirekte sammenligninger). Hvis der er bred enighed om, at interventionen virker, bør fagudvalget sammenligne med standardbehandling eller en anden form for intervention.

**O**utcome (effektmål): Definition og vægtning af de effektmål, som lægemidlerne sammenlignes ud fra, og definition af mindste klinisk relevante forskelle.

Effektmål kan omfatte kliniske hændelser (f.eks. død, sygdomsprogression, slagtilfælde) og andre patientrelevante effektmål (f.eks., symptomer, livskvalitet, funktionsevne). Relevante bivirkninger skal altid inkluderes. Relevante effektmål relateret til bivirkninger kan f.eks. være behandlingsophør pga. lægemiddelrelaterede bivirkninger eller blødninger.

Udover at gøre sig klart hvilke effektmål, der er relevante for vurderingen, bør fagudvalget også gøre sig klart, hvordan disse skal være målt.

Derudover er det vigtigt at fastlægge hvilke tidspunkter, der er relevante at se på. Dette er vigtigt, da både effekter og bivirkninger kan variere betydeligt over tid, og derfor kan det have stor betydning, om man vælger at fokusere på effekten efter seks uger, måneder eller år. Medicinrådet modellerer ikke effekterne ud over opfølgingsperioden i de kliniske studier. Det betyder, at vurderingen af den kliniske merværdi for lægemidlet alene er et udtryk for den påviste effekt i opfølgingsperioden og altså ikke fremtidige effekter og bivirkninger.

Det er fagudvalget, der endeligt udvælger og vægter effektmålene (kritiske vs. vigtig vs. mindre vigtige) jf. GRADE-metoden. Vigtigheden af et effektmål bliver her et udtryk for, i hvor høj grad ligestilling af lægemidler afhænger af forskelle i netop dette effektmål.

Vægtningen vil variere mellem sygdomsområder (fx vil forlænget overlevelse være kritisk i nogle sammenhænge, og livskvalitet i andre, mens afhjælpning af ikke-alvorlige, men meget hyppige bivirkninger, vil være kritisk inden for nogle terapiområder).

Fagudvalget skal inkludere og beskrive resultater for alle relevante kritiske og vigtige effektmål og lade dem danne grundlag for anbefalingerne. Derimod skal resultater for mindre vigtige effektmål ikke beskrives eller danne grundlag for anbefalingerne.

### **3.1.1 Livskvalitet som effektmål**

Medicinerådet anvender fortrinsvis data fra generiske måleredskaber for livskvalitet i vurderingerne. Medicinerådet gør kun i helt særlige tilfælde brug af sygdomsspecifikke måleredskaber.

### **3.1.2 Brug af surrogatmål**

Det er kun relevant at bruge surrogatmål (ét effektmål, der fungerer som erstatning for et andet) når der mangler data for klinisk relevante effektmål. Der skal samtidig være dokumenteret en klar sammenhæng mellem surrogateffekt og klinisk hændelse. Det vil sige, at man forventer, at surrogatmålet forudsiger kliniske effekter, der er baseret på epidemiologisk, patofysiologisk, terapeutisk eller anden videnskabelig evidens.

Når man bruger surrogatmål i stedet for kliniske effektmål, skal tiltroen til evidensen derfor nedgraderes med ét niveau (jf. GRADE). Det sker, fordi man ikke kan være 100 % sikker på, at surrogateffekten forudsiger den kliniske effekt

Medicinerådet kan som udgangspunkt acceptere progressionsfri overlevelse (PFS) som et kritisk effektmål, og det vil ikke blive betragtet som surrogatmål for overlevelse (OS) i de tilfælde, hvor EMA (European Medicines Agency) har accepteret PFS som primært effektmål i godkendelsesprocessen.

### **3.2 Definition af mindste klinisk relevante forskelle**

Når fagudvalget har defineret "kritiske" og "vigtige" effektmål, er det vigtigt, at fagudvalget for hvert effektmål overvejer og forhåndsdefinerer, hvad der er den mindste klinisk relevante forskel. Dette skal fremgå af protokollen. Beslutningen om, hvad der er klinisk relevante forskelle, er ofte vanskelig. Men forhåndsdefinitionen af klinisk relevante forskelle er vigtig for at undgå subjektive ad hoc beslutninger, der f.eks. er baseret på den tilgængelige evidens. For enkelte terapiområder og effektmål findes validerede samlinger af "klinisk relevante forskelle", der bygger på evidens fra spørgeskemaundersøgelser i patientgruppen.

Der findes ikke en universel accepteret og valideret metode til at lave søgninger på klinisk relevante forskelle. Det er vigtigt, at den endelige grænse for klinisk relevante forskelle defineres i samarbejde med forummet/fagudvalget.

Den mindste klinisk relevante forskel er udtryk for den forskel i effekt, som afgør, om den velinformerede patient eller kliniker vil vælge ét lægemiddel frem for et andet.

For binære effektmål (fx død eller levende) vil den klinisk relevante forskel ofte være udtrykt som en reduktion i risiko. Samtidig vil grænsen for en klinisk relevant forskel afhænge af hvilket effektmål, der er tale om.

For kontinuerlige effektmål (fx sværhedsgrader af smerter) vil den klinisk relevante forskel ofte være udtrykt på én af to måder; enten som en gennemsnitlig forskel for den samlede patientgruppe eller som andelen af patienter, der har en fordel af behandlingen, som ligger over den klinisk relevante forskel.

## **4 Fælles regionale behandlingsvejledninger**

### **4.0 Sådan bliver den fælles regionale behandlingsvejledning udarbejdet**

Når projektprotokollen er godkendt og offentliggjort, begynder arbejdet med at udarbejde den fælles regionale behandlingsvejledning.

Som før nævnt, foregår arbejdet efter GRADE-metoden, som overordnet består af disse elementer

1. Udformning af kliniske spørgsmål og tilhørende PICO
2. Systematisk litteratursøgning
3. Udvælgelse af litteratur
4. Vurdering af risiko for bias
5. Sammenfatning af resultater
6. Vurdering af tiltro til estimater
7. Udarbejdelse af anbefaling

### **4.1 Sådan søges systematisk efter litteratur**

Sekretariatets søgespecialist, projekt- og metodeansvarlig samt fagudvalget udfører og validerer litteratursøgningen som beskrevet i protokollen.

#### **4.1.1 Effekt og bivirkninger**

Medicinerådet anvender som udgangspunkt kun randomiserede studier (lodtrækningsforsøg) til at belyse effektforskelle mellem behandlinger. Det er fordi, randomiserede studier anses for at være den mest valide metode til at vurdere forskelle i effekt mellem en eller flere behandlinger. De randomiserede studier kan enten inkluderes som primær litteratur eller i form af systematiske oversigtsartikler, evt. fra retningslinjer. Hvis der ikke er tilstrækkelige randomiserede studier, som kan besvare det kliniske spørgsmål, suppleres med observationelle studier (databasestudier).

Søgningen efter evidens er en iterativ proces, der overordnet forløber i tre trin: Først søges efter eksisterende retningslinjer, som kvalitetsvurderes og inkluderes ved høj kvalitet. Hvis de eksisterende retningslinjer er af lav kvalitet, søger sekretariatet efter systematiske oversigtsartikler og primær litteratur. Hvis de inkluderede retningslinjer og systematiske oversigtsartikler ikke er opdaterede, opdaterer sekretariatet søgningen.

For hvert klinisk spørgsmål søger sekretariatet som udgangspunkt fem år tilbage efter retningslinjer og systematiske oversigtsartikler, medmindre perioden skal afgrænses eller forlænges yderligere. Det kan for eksempel være aktuelt, hvis der er teknologiske udviklinger på området. Hvis de identificerede retningslinjer ikke besvarer de kliniske spørgsmål, søger man efter systematiske oversigtsartikler og primær litteratur. For primær litteratur afgrænses søgeperioden afhængigt af de kliniske spørgsmål og udviklingen på sygdomsområdet. Afgrænsningen skal begrundes. Søgningerne dokumenteres med søgestreng, dato og valgte databaser.

#### 4.1.2 Patienters værdier og præferencer

For hver fælles regional behandlingsvejledning søges efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. Evidensen på området er ofte begrænset, og derfor søges bredt - og også på andre studiedesigns end randomiserede studier - inden for dette domæne.

#### 4.1.3 Lægemiddelvirksomheder og fagudvalg kan supplere med litteratur

Lægemiddelvirksomhederne bliver som før nævnt inviteret til at bidrage med litteratur om deres eget lægemiddel. Fagudvalget kan tilsvarende supplere med litteratur, som ikke er identificeret i søgningen. Den litteratur, som lever op til kravene i projektprotokollen, indgår herefter i gennemgangen af evidens på lige fod med den litteratur, som blev fundet i den systematiske litteratursøgning.

### 4.2 Sådan udvælges litteraturen

Efter hver søgning sorterer og vurderer sekretariatet den fundne litteratur med hjælp fra fagudvalget.

Sekretariatet sorterer de identificerede referencer på *titel- og abstract-niveau*. De relevante referencer læses i deres helhed, og i samarbejde med fagudvalget udvælges de studier, som skal indgå i det videre arbejde. I de næste afsnit gennemgår vi, hvordan sekretariatet og fagudvalget vurderer retningslinjer, systematiske oversigtartikler og primær litteratur.

Når litteratursøgnings- og sorteringsprocessen er afsluttet, udarbejdes et flowdiagram (PRISMA), der viser, hvor mange referencer der blev fundet, og hvilke der blev sorteret fra og hvorfor.

#### 4.2.1 Værktøjer til at vurdere retningslinjer

Projektgruppen kvalitetsvurderer alle udvalgte retningslinjer, og fagudvalget validerer kvalitetsvurderingen. Retningslinjer vurderes ved hjælp af domæne 3 "Rigour of development" i AGREE II-værktøjet (<http://www.agreetrust.org>).

##### Kilde til supplerende referencer

Retningslinjen kan bruges, hvis den dækker de relevante kliniske spørgsmål.

##### Kilde til søgninger

Retningslinjen kan bruges, hvis

- litteratursøgningen er foregået systematisk (7. *Systematic methods were used to search for evidence*) og
- udvælgelseskriterierne er klart beskrevet (8. *The criteria for selecting the evidence are clearly described*).

##### Kilde til evidensvurderinger

Retningslinjen kan bruges, hvis

- litteratursøgningen er foregået systematisk (7. *Systematic methods were used to search for evidence*) og

- udvælgelseskriterierne er klart beskrevet (8. *The criteria for selecting the evidence are clearly described*) og
- styrker og svagheder i den samlede mængde evidens er klart beskrevet (9. *The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described*) og
- der er en tydelig og transparent sammenhæng mellem anbefalinger og den underliggende evidens (12. *There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence*).

#### **Kilde til estimater**

Retningslinjen kan bruges, hvis

- der er udarbejdet meta-analyser og
- litteratursøgningen er foregået systematisk (7. *Systematic methods were used to search for evidence*) og
- udvælgelseskriterierne er klart beskrevet (8. *The criteria for selecting the evidence are clearly described*) og
- styrker og svagheder i den samlede mængde evidens er klart beskrevet (9. *The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described*) og
- der er en tydelig og transparent sammenhæng mellem anbefalinger og den underliggende evidens (12. *There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence*).

#### **4.2.2 Værktøjer til at vurdere systematiske oversigtsartikler**

Projektgruppen kvalitetsvurderer alle udvalgte systematiske oversigtsartikler, og fagudvalget validerer kvalitetsvurderingen. De systematiske oversigtsartikler vurderes ved hjælp af AMSTAR-værktøjet (<http://amstar.ca/>).

#### **Kilde til supplerende referencer**

Oversigtsartiklen kan bruges, hvis den dækker de relevante kliniske spørgsmål.

#### **Kilde til søgninger**

Oversigtsartiklen kan bruges, hvis

- der er foretaget en omfattende litteratursøgning (3. *Was a comprehensive literature search performed?*) og
- udvælgelseskriterierne er klart beskrevet

#### **Kilde til evidensvurderinger**

Oversigtsartiklen kan bruges, hvis

- der er foretaget en omfattende litteratursøgning (3. *Was a comprehensive literature search performed?*) og
- de inkluderede studier er kvalitetsvurderet og vurderingen dokumenteret (7. *Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?*) og
- udvælgelseskriterierne er klart beskrevet

#### **Kilde til estimater**

Oversigtsartiklen kan bruges, hvis

- der er foretaget en omfattende litteratursøgning (3. *Was a comprehensive literature search performed?*) og
- der er udarbejdet meta-analyser og

- de valgte metoder til datasyntese er velegnede (9. *Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?*)

#### 4.2.3 Værktøjer til at vurdere primære studier

Både randomiserede studiers og observationelle studiers risiko for bias vurderes ved hjælp af Cochrane Risk of Bias Tool (<http://handbook.cochrane.org/>).

### 4.3 Sådan sammenfattes evidensen

I de tidligere afsnit er det beskrevet, hvordan man identificerer og vurderer de referencer, der danner evidensgrundlaget for de fælles regionale anbefalinger. I de næste afsnit gennemgår vi, hvordan evidensen ekstraheres og sammenfattes.

#### 4.3.1 Dataekstraktion

Formålet med dataekstraktion er at hente relevant information ud af de inkluderede referencer.

Projektgruppen ekstraherer data, og fagudvalget validerer. Data præsenteres i oversigter, der indeholder

- studiekarakteristika
- baseline-karakteristika for patienterne
- resultater per effektmål for hvert effektmål

#### 4.3.2 Sammenlignende analyse

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Principperne for meta-analyser er beskrevet i Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (<http://handbook.cochrane.org/>). Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser).

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

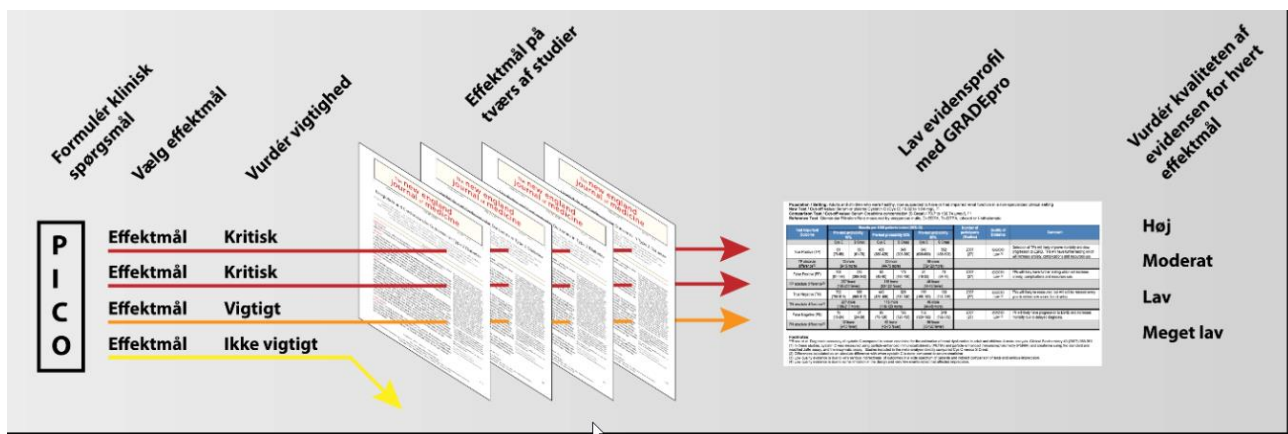
Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode skal begrundes.

## 4.4 Sådan vurderes evidensens kvalitet

Når litteraturen er sammenfattet, vurderer sekretariatet og fagudvalget evidensens kvalitet.

Evidensens kvalitet kan her forstås som tiltroen til den estimerede effekt. Til det formål anvendes som før nævnt GRADE metoden. De følgende afsnit er en kort gennemgang af GRADE, og hvordan værktøjet anvendes i forbindelse med fælles regionale behandlingsvejledninger. Hvis du vil have mere udførlig information, kan du læse videre på GRADE Working Groups hjemmeside, hvor der blandt andet er links til en artikelserie i Journal of Clinical Epidemiology, som gennemgår de forskellige aspekter af GRADE processen (se [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)).

GRADE systemet adskiller sig fra andre evidensvurderingssystemer ved, at kvaliteten af evidensen vurderes pr. effektmål på tværs af studier. Det betyder, at man for hvert effektmål, samler alle de tilgængelige data fra de inkluderede studier og vurderer kvaliteten for den samlede mængde af evidens for effektmålet (og altså ikke for hvert enkelt studie for sig). Når evidensens kvalitet er vurderet for hvert enkelt effektmål, kan den samlede kvalitet af evidensen for det kliniske spørgsmål vurderes. Dette gøres ved at sammenholde kvaliteten pr. effektmål med vigtigheden af effektmålene.



Evidensen vurderes i forhold til fem domæner, der har betydning for tiltroen til effekttestimatet

- Risiko for bias
- Inkonsistens
- Unøjagtighed (*imprecision*)
- Indirekte evidens (*indirectness*)
- Risiko for publikationsbias.

Svækker domænet tiltroen til evidensen lidt, nedgraderes ét niveau (eksempelvis fra moderat til lav). Svækker det tiltroen til evidensen meget, nedgraderes to niveauer (eksempelvis fra høj til lav). Som udgangspunkt har vi høj tiltro til evidens fra randomiserede forsøg (lodtrækningsforsøg), mens observationelle studier (databasestudier) som udgangspunkt er af lav kvalitet.



Evidensen fra veludførte observationelle studier kan opgraderes ét til to niveauer, hvis en vurdering af disse domæner taler for det

- Effektstørrelse
- Dosis-respons
- Confounding

Sekretariatet og fagudvalget vurderer hvert domæne. Styrker domænet evidensen lidt, opgraderes ét niveau (eksempelvis fra lav til moderat), og styrker det evidensen meget, opgraderes to niveauer (eksempelvis fra lav til høj).

Vurderingerne af evidensens kvalitet præsenteres i en evidensprofil.

### **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.

## **4.4.1 Domæner til vurdering af evidensens kvalitet**

### **Risiko for bias**

Til vurdering af risiko for bias anvendes Cochrane's Risk of Bias Tool til både randomiserede studier (lodtrækningsforsøg) og observationelle studier (databasestudier).

Cochrane Risk of Bias Tool til randomiserede studier vurderer risikoen for bias på baggrund af

- Metoden for randomisering/allokering
- Graden af blinding (blinding af patienter, investigator og/eller dem, der vurderer outcomes)
- Håndtering af manglende data
- Selektiv rapportering af resultater (manglende data på primære eller sekundære effektmål)
- Andre former for risiko for bias i de inkluderede studier.

Cochrane Risk of Bias Tool til observationelle studier vurderer risikoen for

- Mangelfulhed i inklusionskriterier
- Fejl i målinger af eksponering eller effektmål
- Fejl i forhold til at justere for confounding
- Ufuldstændig follow-up i studiet.

### **Inkonsistens**

Inkonsistens betyder, at der er en uforklarlig og betydelig forskellighed i effekttestimatet på tværs af studier. Når sekretariatet og fagudvalget vurderer inkonsistens tages altid

udgangspunkt i estimatet for den relative effektforskel (HR, RR eller OR). Inkonsistens kan f.eks. skyldes forskelle i patientgruppernes karakteristika, interventionerne, behandling i kontrolgruppen eller definition af effekter. Hvis sekretariatet og fagudvalget ikke kan finde en naturlig forklaring på forskellene i effektestimater, nedgraderes evidensens kvalitet.

### Indirekte evidens

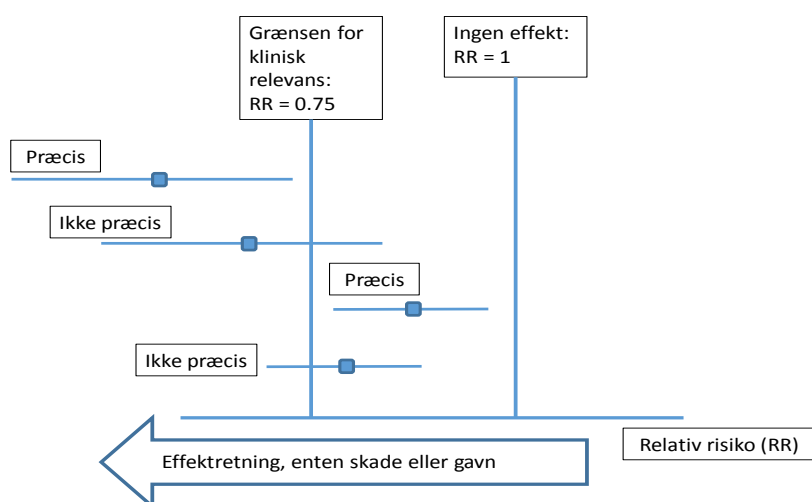
Der kan være to årsager til, at evidensen betragtes som indirekte

1. Man ønsker at sammenligne to lægemidler over for hinanden, men de enkelte lægemidler er kun sammenlignet overfor placebo.
2. Der er forskelle i patientgruppens karakteristika, interventionen, kontrolgruppen eller den måde effekterne er målt på mellem det kliniske spørgsmål og studierne.

Hvis evidensen ikke relaterer sig direkte til de kliniske spørgsmål, nedgraderes evidensens kvalitet.

### Unøjagtighed

Det vurderes, om konfidensintervallet (sikkerhedsgrænserne) overlapper den mindste klinisk relevante forskel, og om man ville komme med forskellige anbefalinger i hver sin ende af konfidensintervallet. Hvis effektestimateret er unøjagtigt, dvs. konfidensintervallet er bredt, nedgraderes evidensens kvalitet.



### Publikationsbias

Der foretages en nedgradering, hvis der er tegn på publikationsbias (manglende publicering af hele studier) eller selektiv rapportering af effekter (kun de mest positive rapporteres).

### Effektstørrelse

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

### Dosis-respons

Hvis der ses en klar dosis-respons-sammenhæng i et observationelt studie, kan evidensen opgraderes.

### Confounding

Hvis der er confounding i et observationelt studie, som bidrager til at undervurdere

effekten, kan evidensen opgraderes. Confounding er en variabel eller en faktor, der kan "forvirre" undersøgeren, og som kan bidrage til at over- eller undervurdere effekten.

#### 4.4.2 Sådan vurderes den overordnede evidenskvalitet

Når tiltroen til de enkelte effektestimater er vurderet på effektmål-niveau, vurderer sekretariatet og fagudvalget den samlede tiltro til evidensen på tværs af effektmål. Det overordnede niveau fastsættes som udgangspunkt efter det kritiske effektmål, som har det laveste evidensniveau.

### 4.5 Formulering af anbefalinger

GRADE-anbefalinger kan være for eller imod en given intervention. Styrken af anbefalingen kan desuden være stærk eller svag. Det afhænger af balancen imellem gavnlige og skadelige virkninger, tiltroen til de vurderede effekter, patienternes værdier og præferencer, samt eventuelle praktiske forhold.

I Medicinrådet formulerer vi anbefalinger sådan

- En stærk anbefaling for formuleres "Anvend"
- En svag anbefaling for formuleres "Overvej"
- En svag anbefaling imod formuleres "Anvend ikke rutinemæssigt"
- En stærk anbefaling imod formuleres "Anvend ikke"

Hvis to eller flere interventioner får samme anbefaling til samme (sub-)population, er de at betragte som klinisk ligestillede. I udgangspunktet vil Medicinrådet ligestille lægemidler, hvor det ikke kan sandsynliggøres, at der er kliniske relevante forskelle.

Anbefalingerne skal så vidt muligt baseres på evidens, men selv hvis evidensen ikke er entydig, skal fagudvalget formulere en anbefaling med udgangspunkt i de øvrige forhold, der indgår i afvejningen. I de tilfælde formuleres anbefalingerne som "God klinisk praksis"-anbefalinger. Fx vil et skift mellem analoge lægemidler hos omhyggeligt udvalgte patienter kun blive anbefalet, hvis det vurderes at være lægefagligt forsvarligt.

#### **Anvend til xx % af patientgruppen**

Anbefalingen bruges, når de samlede fordele ved interventionen bliver vurderet at være klart større end ulemperne for en hvis %-del af den givne population.

#### **Overvej**

Fagudvalget bruger anbefalingen, når fordelene ved lægemidlet er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved lægemidlet. Samtidig vurderer fagudvalget, om skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvender man også, når patienters værdier og præferencer varierer.

#### **Anvend ikke rutinemæssigt**

Fagudvalget bruger anbefalingen, når ulemperne ved lægemidlet bliver vurderet til at være større end fordelene, men hvor det 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. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienterne har forskellige præferencer.

## Anvend ikke

Fagudvalget bruger anbefalingen, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved behandling med lægemidlet 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

Ud over anbefalingen illustreres evidensens kvalitet som enten

- Høj (⊕⊕⊕⊕)
- Moderat (⊕⊕⊕○)
- Lav (⊕⊕○○) eller
- Meget lav (⊕○○○)

### 4.6.1 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget skal systematisk diskutere de overvejelser, der ligger bag anbefalingerne. Overvejelserne omkring balancen imellem gavnlige og skadelige virkninger, tiltroen til de vurderede effekter, patienternes værdier og præferencer, samt eventuelle praktiske forhold skal præsenteres systematisk, detaljeret og transparent.

Hensigten er at gøre beslutningsprocessen gennemskelig, og derfor skal interesserede kunne læse, hvilke effektmål fagudvalget valgte at lægge vægt på, hvilke patientpræferencer der var afgørende, etc.

Fagudvalget skal også uddybe, hvis der blev givet en svag anbefaling, selvom der var høj tiltro til evidensen. Det samme gælder, hvis der blev givet en stærk anbefaling i tilfælde med lav tiltro til evidensen.

### 4.6.2 Klinisk sammenligningsgrundlag

Fagudvalget beskriver ligestillede lægemidler i et klinisk sammenligningsgrundlag. Sammenligningsgrundlaget skal anvendes i den efterfølgende omkostningsanalyse og udbudsproces. Det skal fremgå hvor mange og hvor store doser i en klinisk relevant tidsperiode, der skal til, for at de forskellige lægemidler kan betragtes som ligestillede. Det skal også fremgå, hvordan lægemidlet administreres. Hvis der f.eks. findes tabletter i forskellige styrker, og Medicinrådet kun anbefaler én styrke, skal det beskrives, hvordan man indgiver den anbefalede dosis.

## 5.0 Afslutning af arbejdet

Det er sekretariatets projektgruppe, som samler og sammenfatter teksten i den endelige version af den fælles regionale behandlingsvejledning. Formanden og fagudvalget kommenterer, redigerer og godkender den færdige fælles regionale behandlingsvejledning, som Medicinrådet herefter godkender.

Medicinrådet mødes mellem otte og ti gange om året. Formanden og/eller udvalgte medlemmer fra fagudvalget præsenterer på mødet den fælles regionale behandlingsvejledning, så den kan blive godkendt.

Medicinerådet offentliggør den fælles regionale behandlingsvejledning på sin hjemmeside senest 10 arbejdsdage efter det Medicinerådsmøde, hvor den blev godkendt.

### **Lægemiddelrekommandationer**

Medicinerådet udarbejder lægemiddelrekommandationer på baggrund af komparative omkostningsanalyser for ligestillede lægemidler. Her fremgår det, i hvilken rækkefølge klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger. Et lægemiddel, som er vurderet klinisk ringere, vil aldrig kunne prioriteres højere i lægemiddelrekommandationen alene pga. lavere totalomkostninger end et klinisk højere prioriteret lægemiddel.

Lægemiddelrekommandationerne offentliggøres også på Medicinerådets hjemmeside.