

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut - Råd
(Dagsorden)

03-06-2025 10:00 - 16:00

Ikke angivet

Indhold

Punkt 1: Drøftelse af sundhedsøkonomiske analyser i Kliniske Retningslinjer.....	1
Punkt 2: Drøftelse vedr. analyse af variation i anvendelsen af hyppige og omkostningstunge interventioner.....	3
Punkt 3 (Lukket) : Anbefaling vedr. HAL-vejledt TUR-BT.....	4
Punkt 4 (Lukket) : Anbefaling vedr. Selfback.....	7
Punkt 5 (Lukket) : Anbefaling vedr. EVAR.....	9
Punkt 6: Godkendelse af møderække 2026.....	11
Punkt 7: Evt.....	11

Punkt 1: Drøftelse af sundhedsøkonomiske analyser i Kliniske Retningslinjer

Resume

SundK har udarbejdet et forslag til et kriteriesæt, der skal understøtte udvælgelsen af kliniske retningslinje anbefalinger, som bør underkastes sundhedsøkonomisk analyse. Målet er at målrette analyserne mod anbefalinger med størst klinisk og ressourcemæssig betydning. Som test anvendes en konkret case fra DaProCa om PSMA-PET/CT ved prostatakræft, hvor både kriteriescoring og analyse gennemgås.

IndstillingDet indstilles,

at Rådet:

1. Drøfter det foreliggende udkast til kriteriesæt, herunder de enkelte kriterier, vægtningen og forslag til grænser for udvælgelse af retningslinje anbefalinger til sundhedsøkonomisk analyse
2. Drøfter anvendelsen af kriterierne i praksis med afsæt i en konkret case fra DaProCa
3. Drøfter hvorvidt produktet af den sundhedsøkonomiske analyse kan fungere som beslutningsgrundlag for Rådets anbefalinger

Sagsfremstilling

I kommissoriet for Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut (SundK) er der beskrevet en række opgaver for SundK Rådet. Rådet skal bidrage til en faglig og ressourcemæssig balanceret udvikling og implementering af kliniske retningslinjer. Helt konkret har Rådet en central rolle i at vurdere, om effekten ved nye eller opdaterede anbefalinger står mål med omkostningerne – og i forlængelse heraf, om anbefalingerne kan implementeres bredt i sundhedsvæsenet.

SundK har for at operationalisere formålet udarbejdet udkast til et sæt kriterier, der skal understøtte en struktureret og transparent udvælgelse af retningslinje anbefalinger, som 1) bør gøres til genstand for en sundhedsøkonomisk analyse, og 2) bør forelægges Rådet med henblik på vurdering og evt. formulering af en anbefaling til landsdækkende implementering.

Anvendelsen af kriterierne skal bidrage til, at analyse og Rådsbehandling målrettes de retningslinje-anbefalinger, der har størst sundhedsfaglig og ressourcemæssig betydning. Ambitionen er samtidig at minimere unødvendige analyser af mindre interventioner. De i alt 10 kriterier er inddelt i tre domæner: 1) evidens og klinisk effekt, 2) økonomi og 3) strategiske kriterier. (bilag 1).

Anvendelsen af kriterierne skal bygges ind i retningslinjeprocessen som skitseret herunder:

Fagligt miljø udarbejder kliniske retningslinjer

En (eller flere) af anbefalingerne i retningslinjerne skønnes af forfatterne at udløse en betydelig merudgift (gul flagning)

Dialog mellem forfattere og sundhedsøkonom i SundK mhp kvalificering af ressourcetrækket på den/de flagede anbefalinger

Sundhedsøkonom i SundK scorer anbefalingerne individuelt

Samlet score bruges som grundlag for 'triagering' i SundK: scores mindre end 5 laves ikke yderligere analyse og anbefalingen offentliggøres sammen med resten af retningslinjen - scores 5 eller derover laves SØ-analyse (og evt. yderligere vurdering).

Den endelige anbefaling indarbejdes i retningslinjen, der efterfølgende offentliggøres.

Det foreslås, at Retningslinjefunktionen i første omgang foretager en triagering af indkomne anbefalinger, mens Rådet har beslutningskompetencen i komplekse eller tvivlstilfælde.

Case - anvendelse i praksis

På sidste møde blev Rådet præsenteret for en anbefaling (case) fra Dansk Prostata Cancer Gruppe (DaProCa) vedrørende anvendelsen af PSMA-PET/CT ved prostatakæft. Casen bruges på mødet som 'test-case', idet anbefalingen er scoret med afsæt i det opstillede kriteriesæt og efterfølgende underkastet sundhedsøkonomisk analyse.

Både scoring (bilag 2) og analyseresultat (bilag 3) bliver gennemgået på mødet for at synliggøre, hvordan kriterierne kan anvendes i praksis – og for at skabe en realistisk basis for Rådets drøftelse af fremtidig praksis.

Notat

SJA/AWHK/HL
E: sashaa@sundk.dk
T: 2478 6241

9. maj 2025

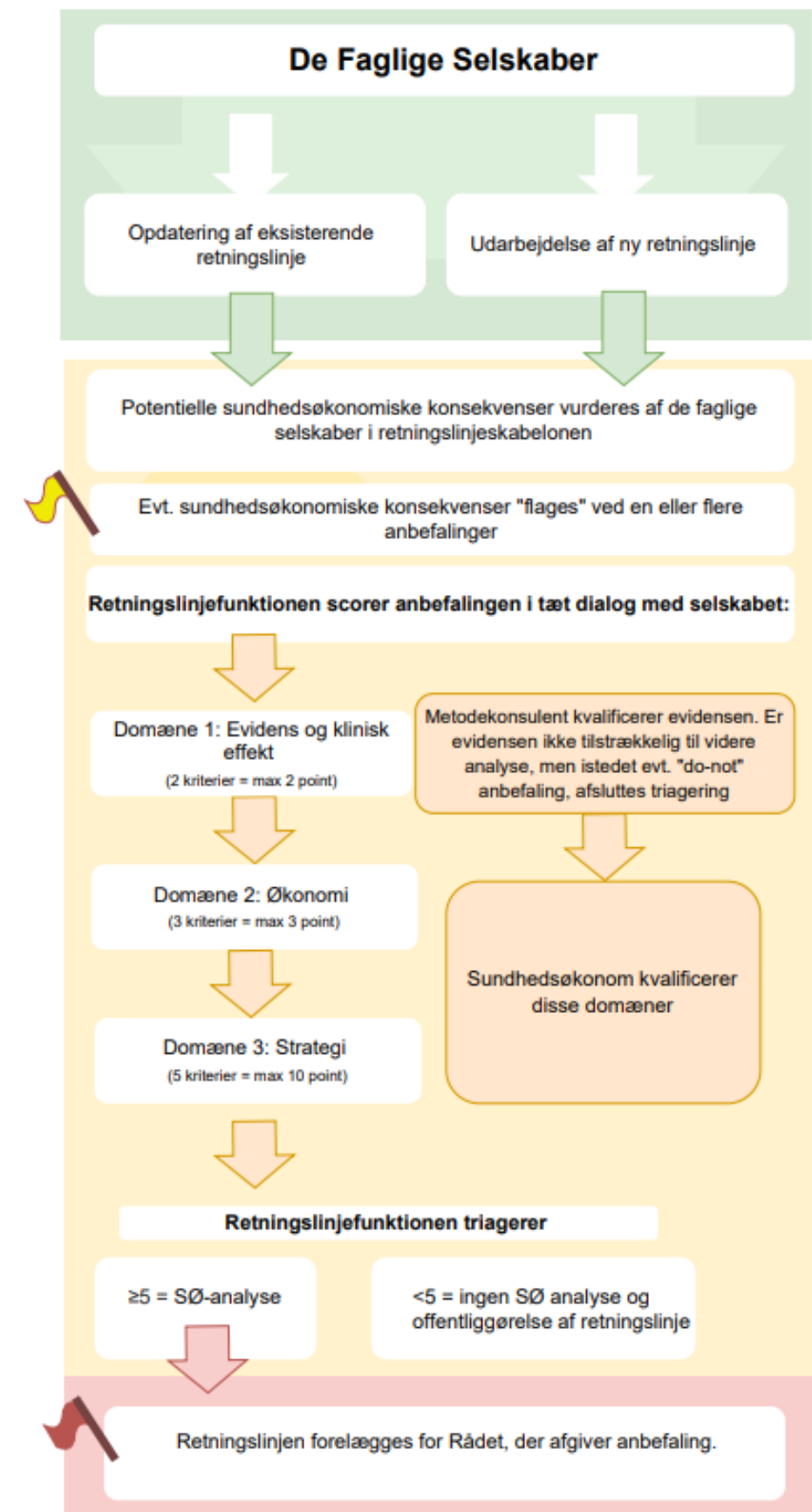
Kriterier til 'triagering' af retningslinjeanbefalinger til SØ-analyse

Rådet i SundK har en rolle i de faglige miljøers retningslinjearbejde: det skal vurdere, om effekten af udvalgte, nye eller opdaterede retningslinjeanbefalinger står mål med omkostningerne – og i forlængelse heraf forholde sig til muligheden for implementering af anbefalingerne. Rådet skal således understøtte ensartet implementering af retningslinjer på tværs af landet.

SundK har formuleret en række kriterier, der skal bruges til at identificere retningslinje-anbefalinger, der

1. skal gøres til genstand for sundhedsøkonomisk analyse og
2. forelægges Rådet mhp formulering af anbefaling til landsdækkende implementering.

Anvendelsen af kriterierne, som er skitseret herunder, skal bygges ind i retningslinjeprocessen:



I det følgende beskrives de valgte kriterier sammen med principper for scoring og opstart af analyser. Kriterierne er grupperet i 3 grupper: evidens og klinisk effekt, økonomi, samt strategi. De strategiske kriterier tillægges større vægtning end de to øvrige.

Domæne 1: Evidens og klinisk effekt (2 kriterier)

Domænet 'evidens og klinisk effekt' har flere funktioner ind i retningslinjearbejdet, idet det fungerer som:

- Et opmærksomhedspunkt for metodekonsulenter i den tidlige vurdering (før evt. indstilling til analyse). Hvis evidensgrundlaget ikke er tilstrækkeligt beskrevet eller der er behov for yderligere i forhold til belysning af klinisk effekt kan dette opspores tidligt
- En oprydningmekanisme hvor tiltag med lav evidens identificeres og evt. sendes tilbage til klinikerne med krav om bedre dokumentation eller med forslag om, at anbefalinger evt. formuleres som "do-not".
- Kvalitetssikringsramme, hvor konsulenten sikrer, at der kun igangsættes sundhedsøkonomiske analyser, hvor der er data til den sundhedsøkonomiske modellering/beregning

Domænet bliver dermed et **første stop og kvalitetsfilter**: Hvis ikke kriterierne under evidens og klinisk effekt er opfyldt **bør anbefalingen returneres** – gerne med mulighed for genfremsendelse, hvis datagrundlaget forbedres. Kriterierne i dette domæne er med andre ord en **struktureret måde at rydde op i usikre eller præmature ønsker til sundhedsøkonomiske vurderinger**, så fokus holdes på det, der har størst sundhedsfagligt og økonomisk potentiale.

1. Evidens og klinisk effekt		Noter
Dette område synliggør kvaliteten af evidensen og den kliniske nytteværdi:		
Kriterie 1: Evidensniveau A eller B	Dette kriterie handler om den videnskabelige kvalitet og pålidelighed af det datagrundlag, der ligger bag anbefalingen. Evidensniveau A: Systematiske reviews eller metaanalyser af høj kvalitet, store RCT'er (randomiserede kontrollerede studier) med lav bias-risiko. Evidensniveau B: Veldesignede kontrollerede studier, men med visse metodiske begrænsninger.	Hvorfor udløser evidensniveau C og D ikke point i modellen? Det skyldes et bevidst fravalg af at kreditere utilstrækkelig dokumentation: 1. Beslutninger skal baseres på valid viden Når evidensgrundlaget er svagt (niveau C/D), er der for stor usikkerhed til at retfærdiggøre investering eller prioritering. Det sikrer, at sundhedsvæsenet bruger ressourcer på solidt funderede tiltag.

	Formål: At sikre, at vurderingen bygger på robust, valid og generaliserbar viden. En lavere evidensgrad (C/D) indikerer usikkerhed og vil typisk kræve yderligere data før en investering.	2. Undgå "falsk positiv" prioritering Hvis svag dokumentation også gav point, kunne anbefalinger som "lover" stor klinisk gevinst eller systemeffekt – men uden bevis – ende i analyse. Det forvrider prioriteringsmekanismen. 3. Giver metodekonsulenter et klart filter Ved at sætte baren ved A/B, bliver det tydeligt, hvor metodekonsulenter skal gå ind og udfordre anbefalinger, der ikke er godt nok underbygget.
Kriterie 2: Betydeligt klinisk effekt dokumenteret	Her vurderes om interventionen har vist signifikant bedre kliniske resultater sammenlignet med eksisterende behandling. Eksempel: Forlænget overlevelse, forbedret livskvalitet (QOL), symptomlindring, færre bivirkninger eller reduceret behov for yderligere behandling. Dokumentation: Skal være kvantitativt underbygget og klinisk relevant (fx HR, NNT, absolut forskel). Formål: At identificere teknologier, der ikke blot er nye, men reelt bedre – og dermed har potentiale til at forbedre patientforløb og udnyttelse af ressourcer.	
Vægtning: Hvert opfyldt kriterie tæller 1 point. Domænet tæller ikke dobbelt, men er afgørende for, hvor robust en sundhedsøkonomisk analyse der kan laves til beslutningsgrundlag.		

Domæne 2: Økonomiske kriterier (3 kriterier)

2. Økonomiske kriterier Dette domæne fokuserer på den økonomiske påvirkning af anbefalingen		Noter
Kriterie 3: Teknologiomkostninger >20 % ift. standardbehandling (SOC).	Dette kriterie afspejler, at en nye teknologi (fx behandlingsform, udstyr) har væsentligt højere enhedsomkostninger og investeringsudgifter end den nuværende standardbehandling. Der ses typisk på pris pr. behandling eller udgifter til indkøb af apparatur. Eksempel: En ny behandling koster 120 kr. pr. enhed, mens SOC koster 100 kr. → 20 % højere. Formål: At identificere teknologier, hvor prisen i sig selv kan være en barriere for udbredelse – også før man kender effekten.	
Kriterie 4: Øgede omkostninger pr. patient >20 %.	Dette kriterier afspejler en bredere tilgang til de samlede behandlingsomkostninger pr. patient, ikke kun anbefalingens pris. Det inkluderer f.eks ekstra konsultationer, monitorering, indlæggelsesdage, bivirkningsbehandling m.m. Eksempel: Hvis den samlede behandlingsomkostning pr. patient ved en nye teknologi er 60.000 kr. og ved SOC er 45.000 kr., er stigningen over 20 %. Formål: At fange dyre løsninger, hvor det samlede patientforløb bliver markant dyrere – selv hvis anbefalingen i sig selv ikke er voldsomt dyr.	
Kriterie 5: Samlet budgetpåvirkning (BIA) >100 mio. kr.	Kriteriet afspejler den totale økonomiske påvirkning for sundhedsvæsenet, ofte beregnet i en Budget Impact Analysis (BIA). Det afhænger af antallet af patienter, varigheden af behandlingen og omkostningsforskellen pr. patient.	

	Eksempel: Hvis 5.000 patienter forventes at modtage behandlingen og merudgiften er 15.000 kr. ekstra pr. patient, giver det en samlet påvirkning på 75 mio. kr. Formål: At identificere interventioner med potentielt stor sundhedsøkonomisk konsekvens i bred implementering, også selvom effekten pr. patient er ikke lovende	
Vægtning: Hver indikator tæller 1 point.		

Domæne 3: Strategiske kriterier (5 kriterier)

3. Strategiske kriterier Fokuserer på implementeringsmæssige og systemiske konsekvenser:		Noter
Kriterie 6: Billeddiagnostik og nuklearmedicin	Angivelse af, om implementering af anbefalingen kræver ny eller øget anvendelse af billeddiagnostiske undersøgelser (fx CT, MR, PET eller ultralyd). Eksempel: En teknologi, der kræver MR-scanning før behandlingsstart, hvor dette ikke tidligere var nødvendigt. Formål: At identificere øget pres på diagnostiske ressourcer og behov for adgang til avanceret billedudstyr og specialister.	Hvorfor tæller de strategiske kriterier dobbelt? 1. Strategiske kriterier afspejler implementeringskonsekvenser De strategiske kriterier fokuserer ikke på pris eller effekt i snæver forstand, men på hvordan teknologien påvirker det samlede sundhedsvæsen. Det handler om ressourcetræk, arbejdsdeling, kapacitet og logistik – alt det, der gør en anbefaling realistisk eller ej. 2. Strategiske kriterier er ofte underbelyst i besluntningsgrundlag
Kriterie 7: Sektorovergang (påvirkning på tværs af sektorer)	Angivelse af, om anbefalingen medfører ændringer i arbejdsdelingen mellem primær og sekundær sektor (hospital, almen praksis, kommunal indsats).	

	Eksempel: En behandling der før kun fandt sted på hospital, men nu skal varetages i almen praksis eller omvendt. Formål: At belyse potentielle udfordringer i koordinering, kompetencebehov og finansieringsmodeller på tværs af sektorer	Mens kliniske data og økonomi typisk præsenteres grundigt, overses strategiske implikationer ofte – fx behov for personale, sektorovergang eller pres på diagnostik. Ved at vægte dem dobbelt, sikres det, at disse forhold prioriteres og indgår aktivt i beslutningen. 3. Strategisk urealistiske teknologier er dyre at fejlinvestere i Teknologier, der ikke passer til systemets struktur og kapacitet, kan føre til forsinket eller forfejlet implementering – og dermed ressourcspild, ineffektiv drift og forringede patientforløb. Dobbeltvægtning fungerer som en slags "risikokompensation" som handler om at forstærke betydningen af kriterier, hvor fejl eller manglende planlægning kan få store konsekvenser – selvom de ikke nødvendigvis har store tal på papiret. 4. Det understøtter et helhedsorienteret beslutningsgrundlag Anvendelse af strategiske kriterier bidrager til, at beslutninger ikke udelukkende baseres på pris eller budgetpåvirkning, men også på systemets bæreevne og sammenhængskraft.
Kriterie 8: Øgede personaleressourcer	Angivelse af, om anbefalingen kræver flere sundhedsfaglige medarbejdere eller personale med særlig specialisering. Eksempel: En ny behandling kræver involvering af specialuddannede sygeplejersker eller ekstra opfølgning fra læger. Formål: At vurdere rekrutteringsbehov, uddannelseskrav og mulige flaskehalse i implementering.	
Kriterie 9: Behov for opfølgning	Angivelse af om anbefalingen fører til ændrede kontrolforløb – fx hyppigere, længere eller mere komplekse patientopfølgninger. Eksempel: En behandling kræver månedlig blodprøvekontrol frem for årlig kontrol som ved SOC. Formål: At vurdere ressourcemæssige konsekvenser for klinikker og patientforløb.	
Kriterie 10: Centralisering og risiko for ulighed i adgang	Angivelse af, om en anbefaling forventes at centralisere behandlingen til større sygehuse, og om dette kan skabe ulighed i adgang for visse patientgrupper. Eksempel: En teknologi kan kun tilbydes på universitetshospitaler pga. avanceret udstyr eller højt specialiseret personale. Patienter med lang transportvej, nedsat funktionsniveau eller svagere socioøkonomisk baggrund kan derfor få sværere adgang til behandling.	

	Formål: At identificere risikoen for, at anbefalingen forstærker geografisk eller social ulighed i sundhed, og at inflow til store enheder skaber ventetid, flaskehalse og pressede ressourcer.	
Vægtning: De strategiske kriterier tæller dobbelt i den samlede score. Det giver dette område relativt stor vægtning i den samlede score.		

Scoring og beslutningsgrundlag for SØ-analyse

Maksimal score

Den samlede score består af point fra tre kriterieområder:

1. Evidens og klinisk effekt (maks. 2 point)

- Evidensniveau A/B
- Stærk klinisk effekt

2. Økonomiske kriterier (maks. 3 point)

- Teknologiomkostninger >20 %
- Øgede omkostninger pr. patient >20 %
- Samlet budgetpåvirkning >100 mio. kr.

3. Strategiske kriterier (5 kriterier, men tæller dobbelt → maks. 10 point)

- Billeddiagnostik
- Sektorovergang
- Øgede personaleressourcer
- Opfølgning
- Centralisering og ulighed i adgang

(Hvert kriterie = 1 point × 2 i vægtning = 2 point pr. kriterie)

Samlet maksimal score: 15 point

Anbefalet grænse for sundhedsøkonomisk analyse – til en start

For at sikre, at 'de rigtige sager' lander på Rådets bord, herunder at Rådets og SundK's ressourcer bruges hensigtsmæssigt, foreslås følgende grænse:

- **Score < 5 point:**

*Der udarbejdes **ikke** yderligere sundhedsøkonomisk analyse.* Anbefalingen har ikke tilstrækkeligt økonomisk, strategisk eller evidensmæssigt grundlag. Anbefalingen kan publiceres i retningslinjen.

Score $\geq$ 5 point:

Der laves en sundhedsøkonomisk analyse, da scoren indikerer, at anbefalingen kan have en betydelig ressourcemæssig konsekvens. Sundhedsøkonom i SundK udarbejder SØ-analyse. Resultatet forelægges Rådet, der afgiver anbefaling.

Ved tvivl om design/protokol involveres Rådet forud for den sundhedsøkonomiske analyse.

Grænsen ved 5 point er sat på spinkelt erfaringsgrundlag og skal løbende kalibreres i Rådet, bl.a. med afsæt i antallet af anbefalinger der skal laves SØ-analyse på, ressourcer i SundK og kapacitet i Rådet.

Punkt 1, Bilag 2: Kriterier for sundhedsøkonomisk analyse af RL

Information om retningslinjen				Domæne 1: Evidens og klinisk effekt		Domæne 2: Økonomiske kriterier				Domæne 3: Strategiske kriterier				Samlet score	Vurdering	Resultat/anbefaling	Kriterier der taler for en anden analyse type i Sundk, f.eks. HTA		
Selskab	Retningslinje	Anbefaling (nr.)	SØ-bemærkning	Stærk klinisk effekt	Er evidensen A/B	Er der teknologiomkostninger højere end SOC (20%)	Skønnes der øget omkostninger pr patient (20%)	Skønnet BIA over 100 mio.		Billeddiagnostik og nuklearmedicin	Sektor overgang	Øgede personaleressourcer	Opfølgning				QALY er primær effektmål	Omhandler organisatoriske set-up i højeregrad end økonomi	Ligeværdige interventioner, hvor der ikke er taget stilling til omkostninger
DaPROCA	Billeddiagnostik ved prostatacancer	NR. 9 - PSMA-PET/CT	Forventet merudgift med brugen af PET/CT	1	1		0	0	0	2	0		2	0	6 SØ analyse	ICER=2200 per ekstra korrekt diagnose og BIA påvirkning på 765.000 DKK ekstra årligt	Nej	Nej	Nej

PSMA-PET/CT til stadieinddeling ved højrisko prostatakkræft: en omkostningseffektivitetsanalyse



Denne sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet i Maj 2025 af Cecilie Nedergaard Eftevand, sundhedsøkonomisk konsulent og Annette Willemoes Holst-Kristensen, sundhedsøkonomisk specialkonsulent i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts retningslinjefunktion.

Indledning

Hvert år diagnosticeres omkring 4.000 danske mænd med prostatakraft. Af disse blev cirka 1.375 mænd i 2024 klassificeret med højrisiko prostatakraft (1). Prostatakraft forekommer i forskellige former, og patienterne inddeles efter en risikovurdering i fire grupper: lav risiko, favorabel intermediær risiko, ikkefavorabel intermediær risiko og høj risiko. Risikoklassificeringen baseres på det kliniske tumorstadium, Gleason-score og niveauet af prostataspecifikt antigen. Risikoprofilen er afgørende for både prognose og behandlingsvalg, herunder behovet for metastaseudredning (2).

Flere nuklearmedicinske modaliteter anvendes til primær stadieinddeling, recidivudredning og responsevaluering. Klassiske metoder som knogleskintigrafi og natriumfluorid (NaF)-PET/CT har været standard i mange år, mens prostataspecifikt membranantigen-PET/CT (PSMA-PET/CT) er en nyere og lovende teknologi (3).

Det randomiserede kontrollerede studie af Hofman et al. (proPSMA) fra 2021 dokumenterede, at PSMA-PET/CT har signifikant højere diagnostisk nøjagtighed sammenlignet med konventionel billeddiagnostik (abdominal og pelvis CT samt knogleskintigrafi) til påvisning af metastatisk sygdom (4). Studiet viste, at ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT både er mere sensitiv og mere specifik til detektion af metastaser i bækkenlymfeknuder og fjernmetastaser hos mænd med højrisiko prostatakraft, som vurderes egnet til kurativ behandling såsom radikal prostatektomi med lymfeknude-fjernelse eller stråleterapi (4).

I forbindelse med opdatering af den kliniske DMCG-retningslinje "Billeddiagnostik ved prostatacancer", har den faglige forfattergruppe tilføjet en anbefaling vedrørende anvendelse af PSMA-PET/CT til stadieinddeling af højrisiko prostatakraft patienter, der er kandidater til kurativ behandling. I retningslinjen gør forfattergruppen opmærksom på, at implementering af denne anbefaling, kan medføre merudgifter. (5) Ydermere viser databaseårsrapporten (2024) fra DAPROCA, at der på nuværende tidspunkt er stor variation i brugen af PSMA-PET/CT på tværs af regioner. PSMA-PET/CT har været en del af indikatorsættet siden januar 2024. Region Midtjylland bruger denne billedmodalitet betydeligt mere end de resterende regioner. (1)

Anbefalingen vedr. brug af PSMA-PET/CT medfører potentielt betydelige merudgifter/større ressourcestræk, og opfylder flg. SundK kriterier for udarbejdelse af en sundhedsøkonomisk analyse: evidensniveau A eller B (kriterie 1), betydelig klinisk effekt (kriterie 2), billeddiagnostik og nuklearmedicin (kriterie 6) og øgede personaleressourcer (kriterie 8). Med en samlet 'SØ-score' på 6 laves der en sundhedsøkonomisk analyse for at afklare, om de diagnostiske fordele opvejer de potentielle meromkostninger. Denne sundhedsøkonomiske analyse belyser således omkostninger og diagnostisk akkurate (andelen af korrekte stadieinddelinger - sande positive og sande negative - blandt alle testede) ved anvendelse af PSMA-PET/CT sammenlignet med konventionel billeddiagnostik (CT og knogleskintigrafi) ved stadieinddeling af patienter med højrisiko prostatakraft, der er kandidater til kurativ behandling.

Metode

Studiegrundlag og population

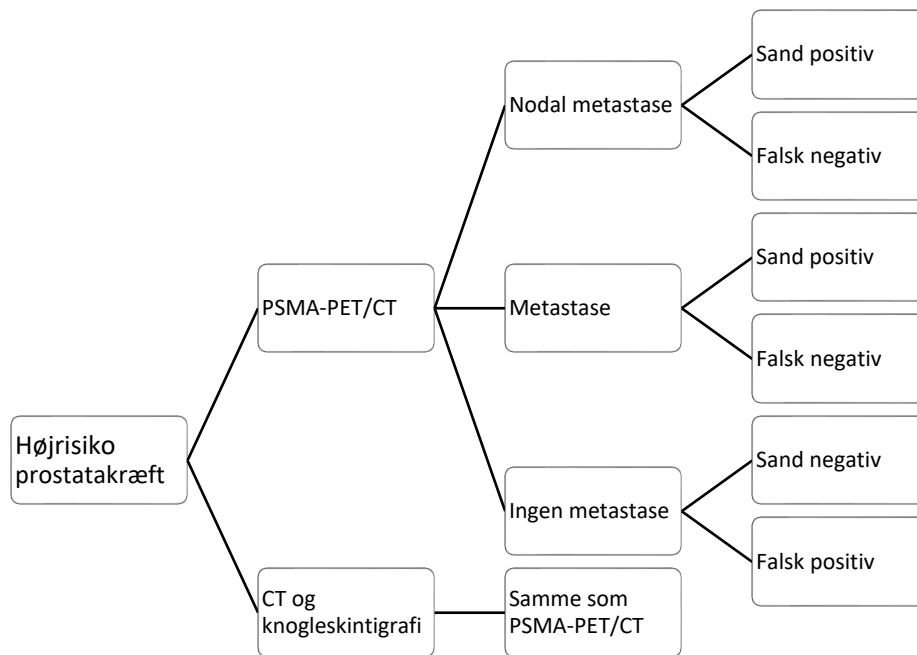
Der blev gennemført en systematisk litteratursøgning med henblik på at identificere sundhedsøkonomiske studier, der vurderer omkostningseffektiviteten af PSMA-PET/CT sammenlignet med konventionel billeddiagnostik (CT og knogleskintigrafi) ved stadieinddeling af prostatakraft, med diagnostisk akkurate som primært effektmål. Søgningen identificerede ét relevant studie: en sundhedsøkonomisk analyse af Cardet et al., baseret på proPSMA-studiet, et randomiseret, multicenter, klinisk studie af patienter med højrisiko prostatakraft (4, 6).

Analysen tager afsæt i proPSMA-studiets population, som bestod af patienter med højrisiko prostatakræft (defineret som PSA $\geq$ 20 ng/ml, ISUP gradgruppe 3–5, eller klinisk stadium $\geq$ T3), som var kandidater til kurativ behandling (prostatektomi eller strålebehandling). Patienterne blev randomiseret til førstelinje billeddiagnostik med enten PSMA-PET/CT eller konventionel billeddiagnostik. Det primære effektmål i studiet var diagnostisk akkuratease vurderet efter 6 måneders opfølgning baseret på et prædefineret kriterium, der inkluderede histopatologi, biokemiske markører og udvikling i billeddiagnostik over tid.(4, 6)

Modelstruktur

Der blev opstillet en beslutningsmodel i TreeAge Pro 2024 for at sammenligne de to billeddiagnostiske modaliteter. Modellen anvendte et beslutningstræ med tre stadier som chancegrene: nodale metastaser (N-stadie), fjerne metastaser (M-stadie) og ingen metastase. For hver stadie blev testens diagnostiske akkuratease modelleret ved hjælp af data fra proPSMA-studiet, herunder antal sande positive (TP), falske positive (FP), sande negative (TN) og falske negative (FN) for hver billedmodalitet.

Modellen simulerede en hypotetisk kohorte på 1.000 patienter, og de observerede testkarakteristika blev anvendt til at beregne den sandsynlige fordeling af testudfald. Slutnoderne i beslutningstræet blev kategoriseret ud fra korrektheden af diagnosen. Korrekt diagnose (TP eller FN) blev tildelt en effektværdi på 1, mens forkert diagnose (FP eller TN) blev tildelt værdien 0.



Omkostninger

I modsætning til analysen af Cardet et al.(6) anvendtes en makroomkostningstilgang i nærværende sundhedsøkonomisk analyse. Omkostningerne er estimeret ved hjælp af danske DRG-takster (Diagnose Relaterede Grupper), som repræsenterer gennemsnitlige omkostninger forbundet med diagnostiske procedurer i det danske sundhedsvæsen. Tabel 1 angiver de anvendte takster for PSMA-PET/CT og konventionel billeddiagnostik. Derudover er der inkluderet omkostninger forbundet med patientens tidsforbrug til undersøgelsen, værdi sat ud fra den gennemsnitlige timeløn i henhold til tidligere metodepraksis i Behandlingsrådets tekniske bilag. Andre downstream-omkostninger, såsom konsekvenser af fejldiagnose eller behandling, er ikke inkluderet i analysen.

Tabel 1: Anvendte omkostninger

DRG-kode	Procedure-kode	DRG-takst DKK	Pris anvendt i analysen (minimum/maksimum)
36PR02 for 68-Ga-PSMA	WDTPSG5XX	8492	
36PR03 for F-18-PSMA	WDTPSFKXX	7848	
PSMA-PET/CT			8170 (7848/8492)
30PR06 CT-skanning af nedre abdomen inkl. bækken	UXCD15	2701	
36PRO06 knogleskintigrafi, SPECT, Tc99-m-XPD	WKBSS19XX	4565	
CT + knogleskintigrafi			7266 (+-20%)
Patienttid DKK	Tid (minimum/maksimum)	Takst	
Tid ved PSMA-PET/CT	2 timer (1,5/3)	347,23 DKK	694,46 (520,85/1.041,69)
Tid ved CT og knogleskintigrafi	3 timer (2,5/4)	347,23 DKK	1.041,69 (868,08/1388,92)

Analyse og effektmål

Det primære effektmål for modellen er akkurateesse beregnet som sandsynligheden for en korrekt diagnose ved brug af henholdsvis PSMA-PET/CT og konventionel stadieinddeling. Samtidig vurderes de samlede omkostninger forbundet med hver metode, hvilket muliggør en sammenligning af både diagnostisk akkurateesse og omkostninger. De anvendte data, i form af sensitivitet og specificitet, er gengivet i Tabel 2 og stammer fra proPSMA studiet.(4)

Desuden blev den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) beregnet som forskellen i omkostninger mellem strategierne divideret med den procentvise forskel i korrekt diagnosticerede patienter. Dette udtrykker, hvad det koster at opnå én ekstra korrekt diagnose ved brug af PSMA-PET/CT sammenlignet med konventionel billeddiagnostik.

Tabel 2: Akkuratessedata fra proPSMA studiet

	Fjernmetastase undersøgt med konventionel billeddiagnostik	Fjernmetastase undersøgt med PSMA-PET/CT	Nodal metastase undersøgt med konventionel billeddiagnostik	Nodal metastase undersøgt med PSMA-PET/CT
Sand positiv, N	13	22	9	29
Falsk positiv, N	9	1	4	1
Falsk negativ, N	11	2	31	6
Sand negativ, N	117	120	106	109
Sensitivitet (95% CI)	54% [34 % - 74%]	92% [81 % - 100%]	23% [10 % - 35%]	83% [70 % - 95%]
Specificitet (95% CI)	93% [88 % - 97%]	99% [98 % - 100%]	96% [93 % - 100%]	99% [97 % - 100%]

Sensitivitetsanalyse

Der er gennemført en one-way sensitivitetsanalyse af centrale parametre i modellen, herunder sensitivitet, specificitet og omkostninger for hver billedmodalitet, med det formål at vurdere, hvor følsomme resultaterne er over for variationer i disse input. Resultaterne er illustreret i et tornadodiagram, som viser, hvilke parametre der har størst indflydelse på modellens udfald, og dermed bidrager mest til usikkerheden i analysen.

For ydermere at vurdere usikkerheden omkring modellens inputparametre og dens samlede robusthed, blev der også gennemført en probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA). I en PSA bliver centrale parametre, herunder sensitivitet, specificitet og omkostninger, givet en statistisk fordeling baseret på de tilgængelige data. Sensitivitet og specificitet blev modelleret som beta-fordelinger, ud fra de rapporterede antal sande positive, falske negative, sande negative og falske positive i det anvendte datasæt, proPSMA. Omkostningsparametre blev modelleret som gamma-fordelinger, hvilket er standard for højre skæve fordelinger som omkostningsdata. Analysen blev udført med 1.000 simuleringer, hvor modellens usikre input blev varieret automatisk. Resultaterne vises i et inkrementel cost-effectiveness scatterplot (ICE-scatterplot), hvor hver prik repræsenterer et muligt udfald for forskellen i omkostninger og effekt mellem de to billedmodaliteter.

Budgetkonsekvens analyse

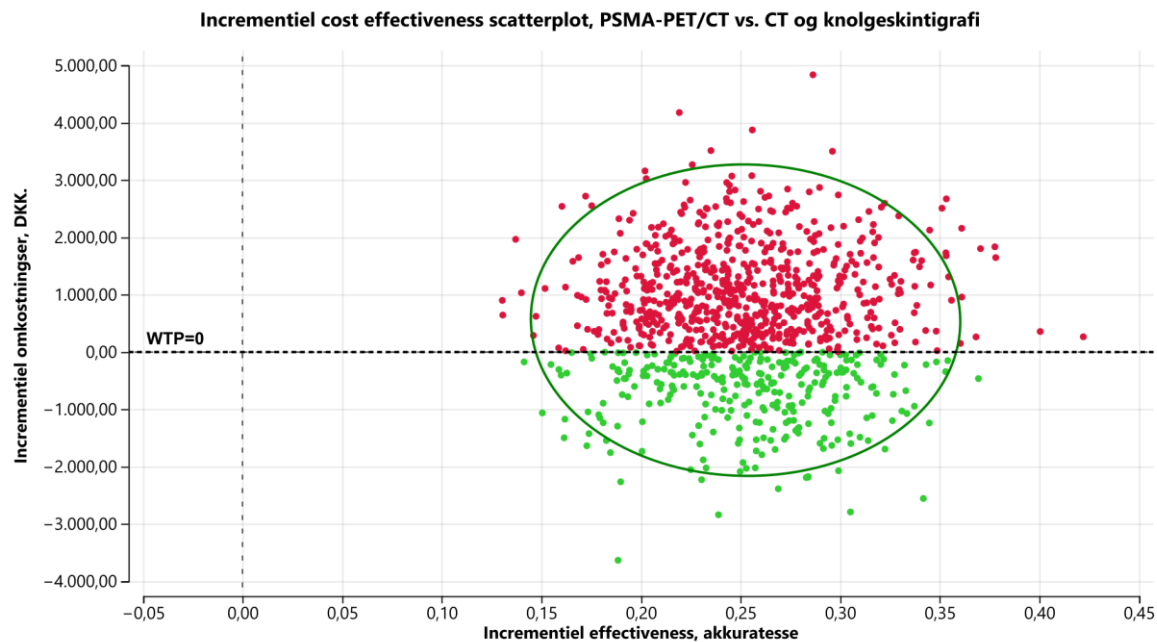
Budgetkonsekvensanalysen er estimeret ved at multiplicere den danske incidens rate af højrisiko prostatakræft med den meromkostning per patient, som er beregnet i omkostningseffektivitetsanalysen. Analysen giver således et skøn over den årlige ekstra økonomiske påvirkning ved implementering af PSMA-PET/CT som billedmodalitet. Denne analyse forudsætter, at der er tilstrækkelig kapacitet til fuld implementering af PSMA-PET/CT, herunder adgang til både PET-scannere og specialiseret nuklearmedicinsk personale. Potentielle begrænsninger i kapacitet, som kan forsinke udrulning eller medføre yderligere investeringsbehov, er ikke inkluderet i analysen. Disse forhold bør tages i betragtning ved fortolkning af resultaterne.

Resultater

Beslutningsmodellen viser, at PSMA-PET/CT har en væsentligt højere diagnostisk akkuratease end konventionel billeddiagnostik ved stadieinddeling af patienter med højrisiko prostatakræft. Det er estimeret, at 94 % af patienterne vil blive korrekt diagnosticeret med PSMA-PET/CT, sammenlignet med 69 % med konventionel billede diagnostik, hvilket svarer til en forskel på 25%. Den gennemsnitlige omkostning per patient er estimeret til 8.864 DKK for PSMA-PET/CT og 8.308 DKK for konventionel billeddiagnostik. Dette medfører en meromkostning på 557 DKK per patient. På baggrund af disse tal er ICER beregnet til 2.216 DKK per ekstra korrekt stadieinddeling. Dette indikerer, at PSMA-PET/CT er forbundet med en merudgift, men også en væsentlig forbedring i diagnostisk akkuratease. Udregningen fremgår af bilag.

One-way sensitivitetsanalysen viser, at modellen er særligt følsom over for variationer i omkostningerne den konventionelle billeddiagnostiske metoder. Omkostningerne er beregnet ud fra DRG-takster, som estimerer hospitalernes udgift pr. procedure, men disse kan variere betydeligt mellem hospitaler. Analysen viser, at hvis de reelle omkostninger ved CT og knogleskintigrafi overstiger 7.822 DKK, vil PSMA-PET/CT ikke blot være mere akkurat, men også billigere. Dette fremgår af tornadodiagrammet i bilag.

Analysens PSA, illustreret i figur 1, viser, at PSMA-PET/CT i 70 % af simuleringerne fremstår som dyrere, men mere effektiv, mens der i 30 % af tilfældene er tale om en løsning, der både er billigere og bedre end konventionel billeddiagnostik. Det er væsentligt at bemærke, at ingen simuleringer krydser y-aksen, hvilket betyder, at der ikke er nogen evidens for, at konventionel billeddiagnostik skulle være mere effektiv end PSMA-PET/CT. Dette styrker robustheden af konklusionen om PSMA-PET/CT's fordelagtighed som primær stadieinddelingsmetode ved højrisiko prostatakræft.



Figur 1: Probabilistisk sensitivitetsanalyser med 1000 simulationer.

En budgetkonsekvensanalyse baseret på den danske incidens viser, at der årligt diagnosticeres ca. 1.375 mænd med højrisiko prostatakkræft. Ved at implementere PSMA-PET/CT som erstatning for konventionel billediagnostik vil det medføre en samlet årlig meromkostning på ca. 765.000 DKK. Denne ekstra merudgift skal ses i lyset af en væsentlig klinisk gevinst, der forventes at resultere i 25 % flere korrekte stadietildelinger, svarende til 344 ekstra årligt, som får den korrekte stadietildeling.

Sammenfatning

Resultaterne fra denne omkostningseffektivitetsanalyse viser, at PSMA-PET/CT som primær billediagnostisk metode ved stadietildeling af højrisiko prostatakkræft medfører en væsentligt højere diagnostisk akkurateesse sammenlignet med konventionel billediagnostik. Andelen af korrekt diagnosticerede patienter blev estimeret til 94 % ved PSMA-PET/CT mod 69 % ved CT og knogleskintigrafi. Selvom PSMA-PET/CT medfører en gennemsnitlig meromkostning på 557 DKK per patient, er den inkrementelle omkostning per ekstra korrekt diagnose relativt lav og beregnet til 2.216 DKK.

Det randomiserede proPSMA-studie har dokumenteret, at PSMA-PET/CT også har en markant højere sensitivitet og specificitet, hvilket har direkte kliniske konsekvenser. Færre falsk negative betyder, at patienter med metastatisk sygdom identificeres mere præcist, hvilket mindsker risikoen for, at patienter tilbydes kurativ behandling, som kirurgi eller strålebehandling, uden reel effekt. Samtidig vil færre falsk positive medføre, at patienter uden metastaser ikke unødigt overbehandles. Det reducerer risikoen for bivirkninger og bevarer patienternes livskvalitet. Dette viser, at en mere præcis stadietildeling både forbedrer det kliniske beslutningsgrundlag og bidrager til at undgå over- og underbehandling, med betydning for patienternes prognose, livskvalitet og det samlede ressourceforbrug i sundhedsvæsenet.

I dialog med forfattergruppen bag den landsdækkende kliniske retningslinje blev det fremhævet, at lymfeknudefjernelse under prostatektomi er forbundet med ikke ubetydelige risici, såsom lymfødeme. En reduktion i antallet af lymfeknudeindgreb vil ikke blot gavne patienterne, men også frigive betydelig operationstid og personaleresourcer, da fjernelse af lymfeknuder udgør en væsentlig del af det kirurgiske indgreb.

Det er samtidig væsentligt at være opmærksom på, at omkostningerne ved PSMA-PET/CT i høj grad afhænger af, hvor mange patienter der kan skannes per opløsning af sporstoffet. Ifølge sensitivitetsanalysen i studiet af Cardet et al. er netop dette parameter afgørende for de samlede omkostninger. I denne analyse er DRG-koder anvendt, men disse afspejler muligvis ikke de faktiske kliniske forhold. En af de største udgifter ved PSMA-PET/CT er selve sporstoffet, og eftersom én opløsning kan anvendes til mellem 1 og 15 patienter, afhænger den reelle enhedsomkostning markant af logistiske forhold. En ekspert fra forfattergruppen af retningslinjen, oplyste, at der i Region Nordjylland kan skanne 2–4 patienter per opløsning, mens Rigshospitalet, med adgang til egen cyklotron, kan dække et væsentligt højere antal.

Den samlede model indikerer, at PSMA-PET/CT kan tilbyde en mere præcis, skånsom og effektiv diagnostik til en relativt beskedne meromkostning. Den probabilistiske sensitivitetsanalyse bekræfter robustheden i resultaterne, og den estimerede budgetmæssige påvirkning på cirka 765.000 DKK årligt, giver et realistisk billede af, hvad en national implementering kan koste. Det er dog væsentligt at bemærke, at PSA'en viser, at PSMA-PET/CT i nogle scenarier ikke blot er mere effektiv, men også potentielt omkostningsbesparende. Dette stemmer overens med resultaterne fra Cardet et al., hvor man i en mikroøkonomisk analyse estimerede en besparelse på ca. 1.800 DKK per ekstra korrekt stadieinddeling. De identificerede de samme følsomhedsparametre: antallet af patienter per opløsning og prisen på skanningsteknikken.

Selvom PSMA-PET/CT fremstår som en omkostningseffektiv strategi, kan den praktiske implementering i Danmark begrænses af den nuværende kapacitet inden for nuklearmedicin. Tilgængeligheden af PET/CT-scannere og kvalificeret personale er afgørende faktorer, og en kraftig stigning i efterspørgslen kan føre til flaskehalse, øget ventetid og nødvendiggøre investeringer i både teknologi og personale – forhold, der kan påvirke den samlede økonomiske gevinst. Denne del af analysen udestår, men kunne afdækkes ved at tale med flere klinikere.

Afslutningsvis bør det understreges, at PSMA-PET/CT ikke blot repræsenterer en ny diagnostisk metode, men et værdifuldt beslutningsstøtteværktøj, der kan understøtte mere præcis og individuel behandling. Det bidrager dermed både til højere kvalitet i patientforløb og til en mere effektiv anvendelse af sundhedsvæsenets ressourcer.

Anbefaling

Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut anbefaler at PSMA-PET/CT

Reference List

1. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, Styregruppen for Daproca databasen. Dansk Prostatacancer Database Årsrapport 2024. 2025.
2. Prostatakræft. Borrer et al. Ugeskrift for Læger [ufl-10-22-0588-File010-digital](#)
3. Combes DA, Palma AC, Calopedos R, Wen L, Woo H, Fulham M, et al. PSMA PET-CT in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Diagnostics*. 2022;12(11):2594.
4. Hofman SM, Lawrentschuk N, Francis JR, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet*. 2020;395(10231):1208-16.
5. prostatacancer DSf. DAPROCA_Billeddiagnostik ved prostatacancer. 2025.
6. Cardet FDER, Hofman SM, Segard T, Yim J, Williams S, Francis JR, et al. Is Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Cost-effective in Prostate Cancer: An Analysis Informed by the proPSMA Trial. *European Urology*. 2021;79(3):413-8.

Bilag

Udregninger

Nedenstående ses udregningerne for de anvendte værdier, som er anvendt i beslutningsmodellen. Værdierne samt opbygningen af beslutningsmodellen er inspireret af studiet af Cardet et al. Værdierne for sensitivitet, specificitet, sand/falsk positive og sand/falsk negative er taget fra proPSMA-studiet og kan forefindes i Tabel S17 i artiklen.

Sandsynligheder

Sandsynligheden for påvisning af bækkenlymfeknuder eller fjerne metastaser hos patienter med højrisiko prostatacancer beregnes ved at summere antallet af sand positive og falsk negative tilfælde, dividere med den samlede patientpopulation og multiplicere med 100 for at udtrykke resultatet i procent. Sandsynligheden for, at ingen af delene påvises, fremkommer ved at trække de to nævnte sandsynligheder fra 100.

Bækkenlymfeknuder ved PSMA PET/CT:

$$\frac{29 + 6}{145} \times 100\% = 24,13\%$$

Fjerne metastaser ved PSMA PET/CT:

$$\frac{22 + 2}{145} \times 100\% = 16,55\%$$

Ingen metastaser ved PSMA PET/CT:

$$100\% - 24,13\% - 16,55\% = 59,32\%$$

Bækkenlymfeknuder ved CT og knogleskintigrafi:

$$\frac{9 + 31}{150} \times 100\% = 26,66\%$$

Fjerne metastaser ved CT og knogleskintigrafi:

$$\frac{13 + 11}{150} \times 100\% = 16\%$$

Ingen metastaser ved CT og knogleskintigrafi:

$$100\% - 26,66\% - 16\% = 57,34\%$$

Sandsynligheden for et sandt positivt testresultat ved enten bækkenlymfeknuder eller fjernmetastaser svarer til testresultaterne fra proPSMA-studiet. Tilsvarende svarer sandsynligheden for et sandt negativt resultat, når der ikke foreligger metastaser, til specificitetsværdierne for henholdsvis bækkenlymfeknuder og fjernmetastaser fra samme studie. Da specificitetsværdierne for hhv. bækkenlymfeknuder og fjernmetastaser ved CT og knogleskintigrafi er baseret på to forskellige referenceundersøgelser, adskiller de sig fra hinanden. Af den grund beregnes et gennemsnit af specificiteten for henholdsvis bækkenlymfeknuder og fjernmetastaser.

Sandt negativt testresultat ved CT og knogleskintigrafi:

$$\frac{(93\% + 96\%)}{2} = 94,5\%$$

Inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER)

ICER:

$$\frac{557}{0,25} = 2.228 \text{ DKK per ekstra korrekt diagnose}$$

Strategi	Akkuratesse	Forventet korrekt diagnose (akk. × 1000)	Omkostning (DKK)	Totalomkostning
PSMA-PET/CT	0,94	940	8.864	8.864.000
Konventionel	0,69	690	8.308	8.308.000

Ekstra korrekt diagnoser ud af en kohorte på 1000:

$$940 - 690 = 250$$

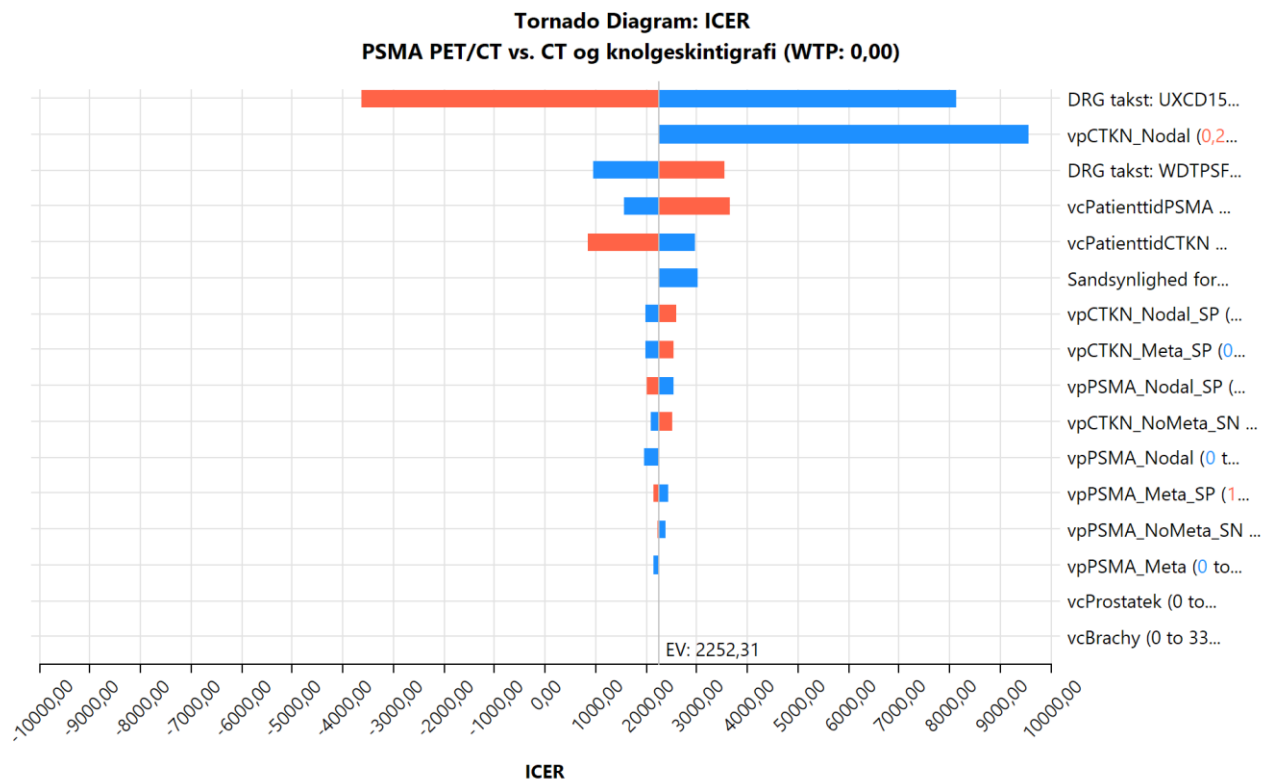
Ekstra omkostninger for en kohorte på 1000:

$$8.864.000 - 8.308.000 = 556.000$$

ICER:

$$\frac{556.000}{250} = 2.224 \text{ per ekstra korrekt diagnose}$$

One-way sensitivitetsanalyse – Tornadodiagram



BIA

Antal patienter der kan korrekt stadieinddeles med PSMA-PET/CT ud fra antal tilfælde af højrisiko prostatakræft i 2024 sammenlignet med nuværende anvendelse af CT og knogleskintigrafi:

$$1375 \times 25\% = 343,75 \approx 344 \text{ patienter}$$

Årlig meromkostning ved implementering af PSMA-PET/CT:

$$344 \times 2.224 = 765.056 \text{ DKK per år}$$



Punkt 2: Drøftelse vedr. analyse af variation i anvendelsen af hyppige og omkostningstunge interventioner

Indstilling Det indstilles,

at Rådet:

1. Drøfter analyseaktivitetens potentiale til kvalitetsudvikling i sundhedsvæsenet og til at indfri kommissoriet samt strategiens målsætninger, herunder tilkendegiver særlige interesseområder eller behov for analyser.
2. Drøfter den første arbejdsplan.
3. Drøfter snitflader mellem arbejdet med analyser hhv. vurderinger og hvordan de to områder kan berige hinanden.

Sagsfremstilling

Kommissoriet for Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut indeholder en række forventninger og ønsker til instituttets arbejde, herunder

- Bedre prioritering og ressourceudnyttelse
- Vurdere behandlinger, herunder sundhedsteknologi, med fokus på at frigøre arbejdskraft og ressourcer, samt fjerne behandlinger, der ikke giver tilstrækkelig værdi for patienterne og dermed sikre mere sundhed for pengene
- Understøtte det tværsektorielle samarbejde om prioritering i hele patientforløbet

Derudover indeholder den strategi, som bestyrelsen pt. drøfter, en række strategiske mål for instituttet, fx:

- Høj og ensartet kvalitet i hele sundhedsvæsenet
- Imødegå geografisk og social ulighed
- Effektiv ressourceudnyttelse

For at imødekomme disse forventninger og mål for instituttet er der udviklet en ny analyseaktivitet i instituttet. Aktiviteten kan bidrage med originale empiriske analyser, som kan supplere porteføljen af tematiske analyser sammen med fx analyser af ulighed og analyser af behandlingseffekt af konkrete, udvalgte behandlinger, herunder teknologier og interventioner. Aktiviteten kan således også handle om Rådets arbejde.

Der er formålet med analyserne, at de skal kunne danne grundlag for konkrete tiltag i sundhedsvæsenet, der kan bidrage til ovenstående mål. Tiltagene kan være på sundhedsfagligt niveau fx reduktion af en bestemt klinisk intervention eller på politisk niveau fx til brug for omstilling af aktivitet fra sygehusvæsenet.

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut vil i 2. og 3. kvartal udarbejde et forslag til relevante analyser og arbejdsplaner, herunder overordnede relevanskriterier.

Det indstilles, at bestyrelsen drøfter analyseaktivitetens potentiale til kvalitetsudvikling i sundhedsvæsenet og til at indfri kommissoriet samt strategiens målsætninger, herunder tilkendegiver særlige interesseområder eller behov for analyser.

Første arbejdsplan – analyse af variation i hyppige og omkostningstunge interventioner

Instituttet har påbegyndt arbejdet med analyse ved at lave en første arbejdsplan. Den første arbejdsplan er udvalgt på baggrund af international inspiration og vurdering af høj relevans. Samtidigt kan arbejdsplanen danne et mere konkret grundlag for bestyrelsens drøftelse af forventningerne til instituttets analyser fremadrettet. Den første arbejdsplan omfatter analyser af variation i anvendelsen af hyppige og omkostningstunge interventioner.

Det faglige og tekniske udgangspunkt er aktuelle faglige agendaer om variation i anvendelse af sundhedsydelser. Her er der opmærksomhed på sundhedsøkonomi og på interventioner, som er uden nytte eller direkte skadelige.

En vigtig inspiration er arbejdet fra Ole Tjomsland og Christian Thoresen i Norge, og det er ønskværdigt, at denne danske analyse lægges til rette på en måde, som muliggør sammenligning med de andre nordiske lande.

Arbejdet forholder sig aktivt til sundhedsreformens fokus på lighed i sundhed og sundhedsydelser i de 17 nye sundhedsråd og populationerne i disse geografiske områder.

Der foreslås derfor en første arbejdsplan i form af En dansk "Top20" liste over de mest hyppige og omkostningstunge interventioner samt en variansanalyse heraf.

På rådsmødet vil der være et kort oplæg og motivation af første arbejdsplan.

Det indstilles, at Rådet drøfter forslaget til første arbejdsplan.

Punkt 3 (Lukket) : Anbefaling vedr. HAL-vejledt TUR-BT

Resume

Fagudvalgsformand Ditte Drejer vil sammen med projektgruppen præsentere evalueringsrapporten vedr. HAL-vejledt transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekrebs (HAL-vejledt TUR-BT). Evalueringen er opstartet i regi af Behandlingsrådet i det tidligere virksomhedsspor, hvorfor rapporten er udarbejdet på baggrund af en ansøgning fra firmaet PhotoCure.

Fagudvalgsformanden deltager under præsentationens første del vedr. rapportgennemgang og faglige spørgsmål. Herefter drøftes anbefalingsnotat for evalueringen.

Sekretariatet indstiller, at Rådet afgiver anbefaling på baggrund af evalueringsrapporten. Evalueringsrapport samt høringssvar, høringsnotat og anbefalingsudkast er vedlagt.

IndstillingDet indstilles,

at Rådet

- Træffer beslutning om, hvorvidt HAL-vejledt TUR-BT skal anbefales til transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft

Sagsfremstilling

Evalueringen blev igangsat af Rådet d. 22. juni 2023, på baggrund af et evalueringsforslag indsendt af firmaet bag *Hexaminolevulinat* (HAL), PhotoCure. Efterfølgende er *Fagudvalget for evaluering af HAL-vejledt TUR-BT* blevet nedsat og har udarbejdet det evalueringsdesign, der ligger til grund for PhotoCures ansøgning. På baggrund af denne ansøgning, har fagudvalget, i samarbejde med projektgruppen, udarbejdet evalueringsrapporten vedr. HAL-vejledt transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft. Rapporten har været i høring hos ansøger i perioden d. 4. april til d. 24. april 2025. Høringssvar og høringsnotat fremgår af bilag. Høringssvaret har ikke givet anledning til ændringer i rapporten.

Evalueringen har til formål at undersøge, om HAL-vejledt TUR-BT bør anvendes fremfor NBI (narrow band imaging) -vejledt TUR-BT til behandling af voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft, ud fra de fire perspektiver; Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi.

NBI og HAL er forbedrede visualiseringsmetoder til udførelse af TUR-BT, der hjælper med at gøre tumorer og dens kanter mere synlige, hvilket muliggør en mere komplet resektion end ved hvidt lys alene. De danske kliniske retningslinjer for udredning, behandling og opfølgning af blæretumorer anbefaler både NBI- og HAL-vejledt TUR-BT. Dog er retningslinjen mere subgruppespecifik end denne evaluering. Den gældende retningslinje findes via dette link: [DABLACA_Blærekræft – Udredning, behandling og opfølgning af blæretumorer](#)

Tidligere har HAL-vejledt TUR-BT været den primære behandlingsmetode i Danmark, men er siden 2018 gradvist blevet erstattet af NBI.

Der henvises til evalueringsrapportens tabel 1. (s. 6.) for en gengivelse af konklusionerne for hvert af evalueringsrapportens fire perspektiver i kondenseret form – de fulde samlede vurderinger fremgår af evalueringsrapportens fire afsnit. De væsentligste fund fra de fire perspektiver vil blive gennemgået i det følgende.

Klinisk effekt og sikkerhed

Af evalueringsrapportens afsnit vedr. klinisk effekt og sikkerhed fremgår det, at de fleste effektmål for HAL-vejledt TUR-BT sammenlignet med NBI ikke kan afdækkes. Effektmålet vedr. tilbagefaldsraten af blærekræft indikerer, at HAL-vejledt TUR-BT muligvis kan reducere tilbagefald, men det underliggende datagrundlag er præget af høj heterogenitet og er dermed usikkert.

Patientperspektivet

Den eneste forskel patienten oplever ift. HAL-vejledt TUR-BT og NBI er, at ved HAL-vejledt TUR-BT skal HAL instilleres i blæren en time inden proceduren. Der er ikke data, der belyser patientens reelle oplevelse af instilleringen. Det er dog fagudvalgets vurdering, at selve instilleringen kan opleves ubehagelig for patienten, men hvis det kan reducere risikoen for tilbagefald, er det uden betydning på sigt.

Organisatoriske implikationer

HAL-vejledt TUR-BT kræver særlige lyskabler med blåt lys. Denne funktion er ikke til stede i kablerne, der anvendes til NBI. Da HAL-vejledt TUR-BT ikke længere benyttes på de fleste urinvejskirurgiskirurgiske afdelinger, vil genindførelse af proceduren for de fleste afdelinger kræve anskaffelse af nyt udstyr. Dernæst kræver HAL-vejledt TUR-BT, at patienten møder op en time forud for proceduren til instillering af HAL.

Sundhedsøkonomi

De sundhedsøkonomiske analyser indikerer en beskedent forskel i QALYs til fordel for HAL-vejledt TUR-BT. Dette resultat er dog også behæftet med betydelig usikkerhed, hvorfor der ikke kan påvises en egentlig forskel.

Evalueringsrapport vedrørende

**HAL-vejledt transurethral resektion
af blæretumorer hos voksne patien-
ter med mistanke om ikke-muske-
linvasiv blærekræft**



Sundhedsvæsenets
Kvalitetsinstitut

Om evalueringsrapporten

Behandlingsrådet fusionerede pr. 1. januar 2025 med Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP) og blev herved til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Nærværende evalueringsrapport er igangsat i 2023 i regi af Behandlingsrådet, og derfor fremgår navnet Behandlingsrådet i rapporten. Anbefalinger vedr. evalueringsrapporten udarbejdes af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut primo/medio 2025.

Formål

Denne evalueringsrapport har til formål at danne grundlag for Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts anbefaling vedr. HAL-vejledt transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft.

Proces

Behandlingsrådet besluttede d. 22. juni 2023, at igangsætte evalueringen af HAL-vejledt transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft, på baggrund af det indsendte evalueringsforslag fra firmaet PhotoCure. Ansøger modtog herefter evalueringsdesignet, som protokol for ansøgningen. Nærværende evalueringsrapport tager udgangspunkt i ansøgning fra PhotoCure, som blev modtaget d. 21.11.2024. Evalueringsrapporten har været i høring hos PhotoCure, og partnerne har haft mulighed for at fremsende et høringssvar, inden Rådet træffer beslutning vedr. anbefaling.

Denne evalueringsrapport er udarbejdet i et samarbejde mellem fagudvalget vedrørende HAL-vejledt TUR-BT og sekretariatet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Fagudvalget består af læger og indkøbsrepræsentant, som har bidraget med afgørende viden om sygdom og behandling indenfor området. Fagudvalget har vurderet og analyseret sagens datagrundlag med fokus på at afdække de fire perspektiver. Sekretariatet har understøttet fagudvalget som proces og metodeansvarlig og har herudover bidraget med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer. Se fagudvalgets sammensætning på side 79. Kommissoriet for fagudvalget kan, sammen med de øvrige dokumenter, findes på Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hjemmeside.

Vejledning

Evalueringen tager udgangspunkt i fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi. Belysning af perspektiverne er baseret på en gennemgang samt faglig vurdering af den nuværende tilgængelige evidens, samt indhentning af ny empiri, hvor det er relevant.

Fortrolighed

Eventuelle fortrolige oplysninger, givet af ansøger eller andre relevante parter, er i evalueringsrapporten blevet behandlet som fortrolige oplysninger af væsentlig betydning jf. Behandlingsrådets fortrolighedspolitik. Disse oplysninger, er overstreget i den offentlige version af indeværende evalueringsrapport.

Oplysninger om dokumentet

Godkendelsesdato:	Dokumentnummer:	Versionsnummer:
3.6.2025	[Versionsnummer fra ESDH]	1.0
Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.0	3.6.2025	Godkendt af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut
Sagsbehandling		
Igangsættelse af evaluering	22. juni 2023	
Fyldestgørende ansøgning modtaget	21.11.2024	
Rådets anbefaling	3.6.2025	
Ansøger	PhotoCure	
Fagudvalg	Fagudvalget vedr. evaluering af HAL-vejledt TUR-BT	

Indhold

1	Begreber og forkortelser	5
2	Rapportresumé	6
3	Baggrund.....	9
3.1	Blærekræft	9
3.2	Sundhedsteknologi til visualisering og resektion af blæretumorer	10
4	Rammer for evalueringen	12
4.1	Evalueringsspørgsmål og PICO	12
5	Litteratursøgning	14
5.1	Øvrige kilder.....	16
6	Klinisk effekt og sikkerhed.....	18
6.1	Datagrundlag og analyse.....	18
6.2	Resultatgennemgang	26
6.3	Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet	36
6.4	Fagudvalgets samlede vurdering	41
7	Patientperspektivet	42
7.1	Datagrundlag og analyse.....	42
7.2	Resultatgennemgang	43
7.3	Fagudvalgets samlede vurdering	46
8	Organisatoriske implikationer.....	47
8.1	Datagrundlag og analyse.....	47
8.2	Resultatgennemgang	48
8.3	Fagudvalgets samlede vurdering	53
9	Sundhedsøkonomi	54
9.1	Datagrundlag og analyse.....	54
9.2	Sundhedsøkonomisk analyse og model.....	54
9.3	Budgetkonsekvensanalyse	68
9.4	Fagudvalgets samlede vurdering	72
10	Referencer	74
11	Fagudvalgets sammensætning.....	79

1 Begreber og forkortelser

BLC	Blåt lys cystoskopi
CIS	Carcinoma in-situ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUA	Cost-Utility analyse
EQ-5D	EuroQol-5Dimensions
HAL	Hexaminolevuæinatehydrochlorid
HTA	Health Technology Assessment
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
MIBC	Muskelinvasiv blærekræft (muscle invasive bladder cancer)
NBI	Narrow band imaging
NMIBC	Ikke-muskelinvasiv blærekræft (non-muscle invasive bladder cancer)
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RD	Risiko difference
RR	Relativ risiko
TUR-BT	transurethral resektion af blæretumorer
WLC	White light systoscopy

2 Rapportresume

Rapportresumeeet indeholder en præsentation af de væsentligste resultater fra evalueringsrapporten vedrørende HAL-vejledt transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft. Disse resultater er fordelt på fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi, og de udgør til sammen beslutningsgrundlaget for besvarelse af evalueringsspørgsmålet, som fremgår herunder.

Evalueringsspørgsmål

Bør HAL-vejledt TUR-BT anvendes fremfor NBI-vejledt TUR-BT til behandling af voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft?

Tabel 1 – Oversigt over resultater

Klinisk effekt og sikkerhed

Fagudvalget bemærker, at studier der sammenligner HAL- og NBI-vejledt TUR-BT i relation til de prædefinerede effektmål ikke findes. Ansøger har derfor, i overensstemmelse med evalueringsdesignet, sammenlignet HAL-vejledt TUR-BT med hvidt lys. Kun for effektmålet "tilbagefaldsraten" har ansøger foretaget en indirekte sammenligning i form af parvis metaanalyse og NMA.

HAL-vejledt TUR-BT kan medføre relevante reduktioner i risikoen for at opleve 'sygdomsprogression' (GRADE: Lav) og 'tilbagefaldsraten af blærekræft' (GRADE: Meget lav), sammenlignet med hvidt lys. For effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft' identificerede ansøger studier der sammenlignede NBI-vejledt TUR-BT med hvidt lys. En metaanalyse påviste ingen signifikant ændring i dette effektmål sammenlignet med hvidt lys.

Ansøger foretog en indirekte sammenligning af HAL- og NBI-vejledt TUR-BT for effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft', ved brug af en netværks metaanalyse. Resultatet af NMA viste at HAL-vejledt TUR-BT kan medføre en relevant reduktion i risikoen for at opleve tilbagefald sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT. En del af evidensen bag NMA'en har ikke været tilgængelig, hvorfor det ikke har været muligt formelt at vurdere tiltroen jf. GRADE.

Der ses ingen relevante forskelle mellem HAL-vejledt TUR-BT eller NBI-vejledt TUR-BT og hvidt lys på effektmålene 'helbredsrelateret livskvalitet' (GRADE: Moderat) og 'komplikationer' (GRADE: Moderat), dog er data er meget sparsomme. Effekten af HAL-vejledt eller NBI-vejledt TUR-BT på antallet af TUR-BT som patienterne undergår, er ikke belyst i den publicerede litteratur. Effekten af NBI-vejledt TUR-BT på progressionsrisikoen er ikke belyst i den publicerede litteratur.

I supplement til ovenstående betragtninger, bemærker fagudvalget at effekten af HAL-vejledt TUR-BT og NBI-vejledt TUR-BT generelt er usikker, og at datagrundlaget er heterogent. Dette afspejles i at tiltroen til evidensen for mange effektmål er 'lav' til 'meget lav'. Fagudvalget bemærker dog, at

effekten af HAL-vejledt TUR-BT er undersøgt i flere kliniske studier end NBI-vejledt TUR-BT, for så vidt angår den prædefinerede PICO.

På baggrund af ovenstående betragtninger konkluderer fagudvalget, at HAL-vejledt TUR-BT for så vidt angår effektmål 'tilbagefaldsraten' kan være bedre end NBI-vejledt TUR-BT, men evidensen er meget usikker. Ydermere kan HAL-vejledt TUR-BT for så vidt angår effektmålet "sygdomsprogression" være bedre end hvidt lys, men evidensen er meget usikker. Effekten af NBI-vejledt TUR-BT for dette effektmål er ikke belyst i litteraturen. For de øvrige effektmål er der ikke vist forskel mellem metoderne, eller effekten er ikke belyst i litteraturen.

Patientperspektivet

Fagudvalget anerkender, at den eneste patientoplevede forskel på HAL-vejledt TUR-BT og NBI er, at HAL instilleres i blæren en time inden TUR-BT. Fagudvalget bemærker dog, at ansøgers beskrivelse af instillationen, ud fra patientens perspektiv er mangelfuld.

Vedr. tilgængelighed bemærker fagudvalget, at ansøger fraråder brug af HAL til en patientgruppe, der er særligt relevant, dog afviger klinisk praksis (jf. retningslinjer) fra ansøgerens anbefaling.

Opsummerende vurderer fagudvalget, i overensstemmelse med danske retningslinjer, at de fleste patienter vil betragte ubehaget ifm. instillationen af HAL som underordnet, såfremt HAL på sigt kan forebygge tilbagefald og udvikling af blærecancer.

Organisatoriske implikationer

Fagudvalget anerkender, at HAL-vejledt TUR-BT er en procedure, som tidligere har været veletableret i Danmark, men gradvist er blevet erstattet af NBI flere og flere steder. Fagudvalget vurderer, at oplæringen af personalet i instillation af HAL og udførelse af HAL-vejledt TUR-BT ikke vil være en udfordring. Fagudvalget vurderer endvidere, at der er en oplæringskurve for operatørerne til opnåelse af optimale resultater, men at denne er sammenlignelig for både NBI- og HAL-vejledt TUR-BT. Fagudvalget vurderer, at de største udfordringer ift. de organisatoriske implikationer findes i, at sygeplejerskerne skal bruge ekstra tid til instillation af HAL inden proceduren. Er der tale om handicappede patienter, kan dette være særligt tidskrævende. Dernæst ser fagudvalget en udfordring i, at der skal bruges specielt udstyr til HAL-vejledt TUR-BT, som ydermere delvist løbende skal udskiftes for opretholdelse af høj kvalitet af procedurerne. NBI-vejledt TUR-BT har ikke disse udfordringer (med undtagelse af et fast installeret optisk filter i lyskilden).

Sundhedsøkonomi

Den sundhedsøkonomiske analyse viser, at HAL-vejledt TUR-BT er en dyrere intervention sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT, med en meromkostning på 7.202 DKK per patient. Denne forskel skyldes primært de ekstra omkostninger til Hexvix samt personaletid til dets installation. Samtidig giver HAL-vejledt TUR-BT en marginal sundhedsmæssig fordel med en ekstra gevinst på 0,095 QALY. Den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) er beregnet til 75.811 DKK/QALY, hvilket angiver den ekstra omkostning pr. vundet QALY ved brug af HAL-vejledt TUR-BT fremfor NBI-vejledt TUR-BT. Fagudvalget bemærker, at resultaterne – herunder effektforskellen på 0,095 QALY – er behæftet med betydelig usikkerhed. Derfor kan det ikke med sikkerhed fastslås, at der er en reel forskel mellem de to teknologier i den sundhedsøkonomiske model, selvom tendensen peger i retning af en fordel for HAL-vejledt TUR-BT.

Det understreges, at den betydelige usikkerhed primært skyldes datagrundlaget, som påvist i vurderingen af Klinisk effekt og sikkerhed. HAL-vejledt TUR-BT kan potentielt reducere risikoen for tilbagefald, hvilket kan forbedre patienternes livskvalitet og mindske behovet for gentagne behandlinger, men de tilgængelige data er for usikre til at drage en endelig konklusion. Fagudvalget fremhæver desuden, at de anvendte estimater for progressionsrisiko vurderes at være overvurderede, da ansøgeren har benyttet progressionsrater svarende til en højrisikopopulation.

Fagudvalget vurderer, at ansøgers budgetpåvirkningsanalyse (BIA) giver et bud på de økonomiske konsekvenser over en femårig periode. Dog afhænger de faktiske udgifter af, hvornår de enkelte afdelinger lokalt skal udskifte udstyr, hvilket kan medføre betydelig variation i omkostningernes tidsmæssige fordeling. Af den grund finder fagudvalget det sandsynligt, at implementeringen vil ske gradvist.

3 Baggrund

3.1 Blærekræft

Blærekræft opstår i urinblæren. Blæren er på indersiden dækket af en slimhinde (mucosa). Mucosaen kan opdeles i et urinvejsspecifikt overgangsepitel (urothelium, engl.: Transitional epithelium), der har en kraftig barrierefunktion overfor blærens lumen, hvori urinen bliver opsamlet. Direkte underliggende et tyndt lag bindevæv, den såkaldte lamina propria mucosae. Blærekræft opstår i 95 pct. af tilfældene som tumorer i slimhinden, med udgangspunkt i urotelceller (engl.: transitional cell carcinoma, TCC, eller urothelial carcinoma, UC).

I 2020 blev blærekræft identificeret som den ottende mest udbredte kræfttype i Europa, hvilket forårsager anslået 67.289 dødsfald hvert år [1]. Blærekræft inddeles i to typer: muskelinvasiv blærekræft (MIBC) og ikke-muskelinvasiv blærekræft (NMIBC). 75% af alle tilfælde med blærekræft er ved diagnosen ikke-muskelinvasive NMIBC, og stadieinddeles i: stadium Ta (ikke-invasive, polypøse tumorer begrænset til urothelium, ca. 50%); stadium Tis (flade, ikke-invasive slimhindeforandringer med en høj grad af cellulære forandringer (dysplasi, også kaldet carcinoma in-situ (CIS); stadium T1 (tumorer invasive i lamina propria/submucosa) [2,3]. Terminologien NMIBC er misvisende, fordi ordet cancer - "kræft" i dansk sprogbrug - normalt forudsætter invasive forandringer. Således er kun stadium T1 egentlig "kræft", mens stadier Ta og Tis kan betegnes som forstadier til blærekræft. Dette er også almindelig kutyme i Danmark; NMIBC er imidlertid etableret i den internationale litteratur. Det nævnes her, fordi ordet "kræft" har stor betydning for patienternes bekymringer og dermed livskvalitet, samt for patienternes holdning til, hvor aggressive behandlinger de vil give samtykke til. Fælles for NMIBC er, at forandringerne er tilgængelige for lokalbehandling i blæren, mens MIBC kræver mere radikal behandling. Lokalbehandling omfatter kirurgiske procedurer kaldet transurethral resektion af blæretumor (TUR-BT) og/eller blæreskylninger med immunterapi eller cytostatika.

NMIBC har en høj tilbagefaldsrate (op til 80% af patienterne) [4,5]. Tilbagefaldene kan skyldes ufuldstændig fjernelse ved den primære TUR-BT, men også ofte usynlige forstadier omkring den oprindelige tumor eller mere udbredt i urotelet. Dette kan påvises i mere end 50% af tilfældene ved biopsitagning af "normalt" udseende slimhinde (såkaldte selected-site biopsier), eller ved metoder der forbedrer visualiseringen såsom BLC eller Narrow-band imaging (NBI). Carcinoma in-situ (CIS) er ofte ledsagende til andre blæretumorer, og ofte svært synligt i almindelig hvidt lys. Incidensen af CIS er således stærkt afhængig af, hvor intensivt man leder efter det, og angives mellem 2 og 20% af alle NMIBC, ved stadium T1 og tumorer af høj malignitetsgrad op til 50%. Tilbagefald hænger sammen med risiko for udvikling (progression) til muskelinvasiv blærecancer (MIBC) – uden recidiv ingen progression. Risikoen for progression er relateret til tumorstadie (herunder dybden af invasion i lamina propria/ submukosa og tilstedeværelse af lymfovaskulær invasion), malignitetsgrad, tumorstørrelse, tilstedeværelse og udbredelse af CIS, multifokalitet, og recidivtendens, og varierer mellem 1% (low risk) og 45% (very high risk) ved 5 års opfølgning. MIBC er en aggressiv kræftform og har en høj risiko for spredning til lymfeknuder eller andre organer (metastaser), og dermed cancerrelateret død. Derfor anbefales fjernelse af blæren (cystektomi) for NMIBC med den højeste risiko for progression [4,5].

I Danmark lever ca. 20.000 patienter med blærekræft, og årligt diagnosticeres ca. 2.000 nye tilfælde af blærekræft [6]. Sygdommen optræder hos begge køn, med en overrepræsentation af mænd, hyppigst mellem 50 og 80 år [7,8]. Årligt dør ca. 500 danskere af blærekræft. Overlevelse efter

blærekræft afhænger især af tilstedeværelsen eller fraværet af metastaser. Den gennemsnitlige 5-årige overlevelseshastighed for personer med blærekræft i Danmark er 78% [6].

3.1.1 Diagnose og behandling

Hyppigste symptomer på NMIBC er blod i urinen og/eller irritation i blæren. Symptomer kan forveksles med blærebetændelse, og blærebetændelse forekommer også hyppigt sammen med blærekræft. Nogle patienter er symptomfrie, indtil sygdommen er fremskreden. Den indledende vurdering af patienten, der præsenteres med symptomer på blærekræft, omfatter sygehistorie og fysisk undersøgelse, billeddiagnostisk undersøgelse og en diagnostisk cystoskopi. Ved diagnostisk cystoskopi føres en tynd bøjelig kikkert op igennem urinrøret til blæren. Ved undersøgelsen ses eventuelle forandringer i slimhinden, blærekræft, forsnævninger eller udposninger [8,9]. Det er muligt at tage vævsprøver af suspekte slimhindeforandringer ved den diagnostiske cystoskopi. Fastholdes mistanke om blærekræft, foretages diagnostisk og ofte terapeutisk TUR-BT.

Transurethral resektion af blæretumor (TUR-BT)

Transurethral resektion af blæretumor er standardbehandling til NMIBC. Proceduren har til formål, om muligt, at fjerne blæretumoren, men også at bestemme dybden af invasion og om tumoren er vokset ind i muskulaturen. Endvidere undersøges for multifokalitet og tilstedeværelse af ledsagende slimhindeforandringer, herunder carcinoma in-situ (CIS). Fuldstændig fjernelse af alle synlige læsioner under en patients første TUR-BT er en vigtig faktor for prognosen. TUR-BT involverer brugen af et rigidt cystoskop med udstyr til blæreskylning, fjernelse af læsioner og koagulering af slimhindeforandringer eller blødende kar (resektoskop). Et resektoskop har en større diameter end et fleksibelt cystoskop og bruges i en operationsstue med patienten i fuld bedøvelse. De fjernede tumorer sendes til patologisk undersøgelse for at bekræfte tilstedeværelsen af kræft eller forstadier, samt for at give information om stadiet, malignitetsgrad, multifokalitet og tilstedeværelse af ledsagende CIS. Ofte anbefales efterbehandling af blæren for usynlige forstadier, med blæreskylninger med immunterapi eller cytostatika. I nogle tilfælde kan der være behov for en anden TUR-BT-procedure for at sikre komplet fjernelse eller stadiet. Ved invasiv resttumor, meget høj progressionsrisiko eller NMIBC er TUR-BT ofte ikke tilstrækkeligt og man anbefaler at blæren fjernes ved en cystektomi [9,10].

3.2 Sundhedsteknologi til visualisering og resektion af blæretumorer

I flere årtier har TUR-BT guidet af hvidt lys været standardmetoden til at visualisere og fjerne blæretumorer. Denne konventionelle metode er pålidelig til påvisning af større polypøse tumorer. Imidlertid kan små polypøse tumorer og læsioner, der er flade, såsom CIS, blive overset, og disse oversete læsioner kan give anledning til tilbagefald. Derudover har anvendelsen af TUR-BT guidet af hvidt lys visse begrænsninger med hensyn til at differentiere mellem inflammation og malignitet, samt definering af tumorens udbredelse. Disse problemer har ført til udviklingen af nye teknologier for at forbedre tumordetektionen og -resektionen.

De danske retningslinjer anbefaler tre metoder, TUR-BT guidet af hvidt lys, *narrow band imaging* (NBI) vejledt TUR-BT eller TUR-BT vejledt af fluorescerende middel som Hexaminolevulinat (BLC). NBI og BLC er forbedrede visualiseringsmetoder til udførelse af TUR-BT, der hjælper med at gøre tumorer og dens kanter mere synlige, hvilket muliggør en mere komplet resektion [7,9]. Derudover identificeres små satellittumorer og flade forandringer som CIS lettere. Dette kan betyde mere komplet fjernelse, men også give anledning til efterbehandling med blæreskylninger. Begge skulle gerne reducere recidivtilbøjeligheden. Endelig kan suspekte slimhindeforandringer afkræftes som ikke-

maligne, hvilket kan reducere omfanget af bioptering og koagulation i blæren og hertil knyttede komplikationer og ubehag for patienten.

Narrow Band Imaging

Hvidt lys, der konventionelt bruges til TUR-BT, er sammensat af alle bølgelængder af lys, der er synligt for øjet. NBI-teknologi bruger et specielt filter, der fjerner de røde bølgelængder, og kun smalle båndbredder af blå (440-460 nm) og grøn (540-560 nm) udsendes. Det blå-grønne lys absorberes af hæmoglobin i blodet inde i tumorens blodkar, hvilket får dem til at se mørkere ud. NBI-teknologi kræver ikke indføring af et middel i blæren. En funktion på cystoskopet giver kirurgen mulighed for at skifte mellem hvidt lys og NBI under TUR-BT-proceduren [9].

Hexaminolevulinatehydrochlorid

Nedenstående afsnit beskriver den intervention der undersøges i indeværende evaluering.

Brugen af et fluorescerende middel, der får kræftceller til at fluorescere under blå-violet lys, er et supplement til det konventionelle hvide lys, der almindeligvis bruges under TUR-BT. Flere undersøgelser har vist, at denne metode, kendt som blåt lys cystoskopi (BLC) eller HAL-vejledt TUR-BT, muliggør påvisning af flere tumorer, især CIS. Den potentielt forbedrede påvisningsrate forventes at gavne patienter ved en mere komplet resektion af tumorerne, hvilket hjælper med at reducere risikoen for tilbagefald og forbedre sygdomsfri overlevelse [2,9,11]. Oprindeligt blev 5-ALA anvendt, men da det gives oralt før TUR-BT og derved kræver flere timer for at nå tumorcellerne, blev HAL udviklet. HAL er kemisk beslægtet med 5-ALA og udviklet til at blive instilleret direkte i blæren gennem et kateter. Efter instillering trænger HAL-opløsningen gennem kræftcellernes membran og interagerer med hæm-biosyntesen, hvilket fører til intracellulær ophobning af fotoaktive porfyriner (PAP). PAP'erne akkumuleres selektivt i hurtigt voksende celler som tumorceller. Efter en time lyser disse celler pink under blå-violet lys (bølgelængder på 380-440 nm), hvilket muliggør en tydelig adskillelse mellem kræftvæv og omgivende normalt væv. Cystoskopet, der bruges til HAL-vejledt TUR-BT, tillader kirurgen at skifte mellem hvidt lys og blå-violet lys under proceduren [9]. Den potentielt forbedrede visualisering og påvisning af tumorgrenser under TUR-BT kan resultere i en mere komplet resektion, en mere præcis diagnose og reduceret risiko for kort- til langvarigt tilbagefald af tumorer [12-15].

4 Rammer for evalueringen

Rammerne for evalueringen har til formål at afgrænse evalueringen vedrørende HAL-vejledt TUR-BT og er udarbejdet på baggrund af det godkendte evalueringsforslag. I nedenstående afsnit fremgår evalueringsspørgsmålet og den tilhørende PICO samt en uddybning af de til- og fravalg, der er taget i forbindelse med afgrænsningen af evalueringen.

4.1 Evalueringsspørgsmål og PICO

Evalueringsspørgsmål 1

Bør HAL-vejledt TUR-BT anvendes fremfor NBI-vejledt TUR-BT til behandling af voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blære-kræft?

Med evalueringsspørgsmålet vurderer fagudvalget, at evalueringen vedrørende HAL-vejledt TUR-BT bedst understøttes af den PICO, der er angivet i Tabel 1. PICO indeholder en beskrivelse af population, intervention, komparator, klinisk effekt- og sikkerhedsmål, samt hvilken setting, som analysespørgsmålet skal besvares i henhold til. For hvert klinisk effekt- og sikkerhedsmål har fagudvalget rangeret vigtigheden, angivet den ønskede måleenhed og fastsat den mindste klinisk relevante forskel (MKRF), som er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, som fagudvalget vurderer, har betydning for patientgruppen, og som i klinisk praksis er afgørende for, om HAL-vejledt TUR-BT bør anbefales. I afsnit 4 argumenterer fagudvalget for valgene heraf.

Tabel 2 - Specifikationer for PICO

PICO	Specifikation	
Population:	Voksne patienter (≥ 18) med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft	
Intervention:	HAL-vejledt TUR-BT	
Komparator:	NBI-vejledt TUR-BT	
Effektmål (vigtighed)	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Helbredsrelateret livskvalitet (kritisk)	Forskel i gennemsnitlig ændring i patientoplevelt livskvalitet målt med valideret psykometrisk instrument (f.eks EQ-5D) mellem grupperne	Fastsat i forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsrapporten, se afsnit 6.2.1.
Tilbagefaldsraten af blærekræft (kritisk)	Forskel i andel af patienter som oplever tilbagefald mellem grupperne	5 %-point ved 12 måneders opfølgningstid

Antal TUR-BT per patient (kritisk)	Forskel i gennemsnitligt antal TUR-BT per patient	1 TUR-BT inden for 3 års opfølgningstid
Sygdomsprogressionsraten (vigtig)	Forskel i andel af patienter som oplever sygdomsprogression mellem grupperne	2 %-point inden for 5 års opfølgningstid
Komplikationer (adverse events) (vigtig)	Forskel i andel patienter der oplever en hvilken som helst komplikation mellem grupperne	5 %-point ved 12 måneders opfølgningstid

4.1.1 Særlige afgrænsninger

Jævnfør evalueringsdesignet for indeværende evaluering, havde fagudvalget ikke kendskab til studier, der sammenlignede HAL-vejledt TUR-BT med NBI-vejledt TUR-BT, hvorfor ansøger blev opfordret til at foretage en indirekte sammenligning. Ydermere, hvis en sådan sammenligning ikke kunne foretages, måtte ansøger besvare evalueringsspørgsmålet ved brug af studier, der sammenligner HAL-vejledt TUR-BT med hvidt lys cystoskopi (WLC).

5

Litteratursøgning

Som led i udarbejdelsen af evalueringsdesignet, foretog sekretariatet, i samarbejde med fagudvalget, en systematisk litteratursøgning, der havde til formål at identificere eksisterende publiceret litteratur, der belyser den undersøgte sundhedsteknologi inden for de fire perspektiver, herunder klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektivet, organisatoriske implikationer og sundhedsøkonomi.

Jævnfør Behandlingsrådets metodevejledning for evaluering af sundhedsteknologi, foretages den systematiske litteratursøgning i tre faser. Først søges der efter eksisterende HTA-rapporter. Som det fremgår af evalueringsdesignet, er der ikke identificeret eksisterende HTA-rapporter som helt eller delvist kan besvare evalueringsspørgsmålet. Fagudvalget har derfor foretaget en søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærlitteratur som ansøger har fået stillet til rådighed. Jævnfør evalueringsdesignet skulle besvarelsen baseres på randomiseret lodtrækningsforsøg (RCT) eller systematiske oversigtsartikler af denne studietype.

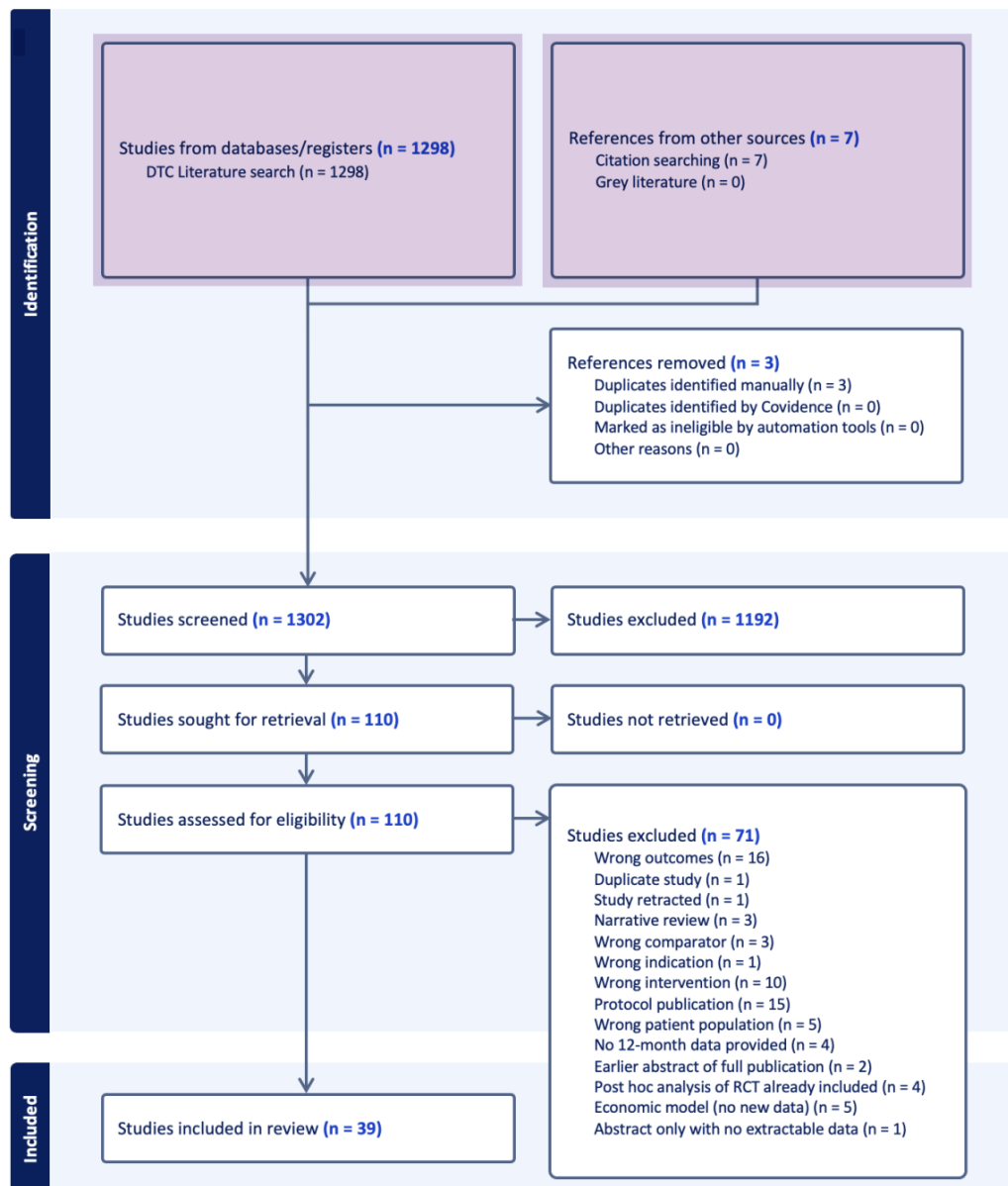
I ansøgning beskrives følgende vedr. håndteringen af den systematiske litteratursøgning:

"The Systematic Literature Review (SLR) resulted in 39 relevant studies out of the 1298 identified by the Expert Committee based on the research question and PICO criteria which assessed recurrence at 12 months, progression, HRQoL and/or safety. All other studies, including diagnostic only studies or studies not including one or more of these end-points, were eliminated. 32 summarises the eliminated studies and the rationale for exclusion."

Ansøgningen afsnit 4.1 side 24

Ansøger redegør yderligere for selektion af studier til perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed. Denne argumentation beskrives ikke yderligere her, men i afsnittet om perspektivet.

Ansøger har vedlagt nedenstående PRISMA-diagram, i ansøgningens afsnit 4.1 side 25, der beskriver screeningen af litteraturen:



Figur 1 - PRISMA-diagram der beskriver ansøgers selektion af studier til evalueringen. Af diagrammet fremgår det at 39 studier inkluderes til besvarelse af evalueringsdesignet.

Ydermere indeholder ansøgningens side 29 følgende tabeller der beskriver typen af litteratur der er inkluderet, samt hvilket perspektiv disse benyttes i:

Tabel 3 – Oversigt over studiedesigns på litteratur der er inkluderet i denne evaluering.

Design	RCTs	Meta-analyses	Observational	Retrospective	Economic	TOTAL
HAL vs WLC	10	7	3	3	1	24
NBI vs WLC	3	4	2	-	1	10
HAL vs NBI	-	5	-	-	-	5
TOTAL	13	16	5	3	2	

Tabel 4 – Ansøgers beskrivelse af den litteratur der benyttes til at besvarer hvert perspektiv.

	Clinical effectiveness and safety	Patient perspective	Organisational implications	Health economics
Studies	[1 – 14] [16-19*]	[53, 69, 89, 90-92]	[16, 69]	[1-14] [19, 80, 82, 95]
	[38, 62, 76-77]			[101-104] [110, 111]
	[93]			[113-117]
				[110] – [114]
Other data**	Expert opinion		Data on file	Expert opinion
			Expert opinion	

*16-19 are included for comparative purposes only

**For other sources (e.g. data-on-file or scientific opinions), see the subsection(s) in which the data is described.

Fagudvalget bemærker, at der fremgår 44 referencer af tabellen ovenfor, mens PRISMA-diagrammet beskriver udvælgelsen af 39 studier, altså indeholder ovenstående også kilder som ansøger har fremsøgt udenom den systematiske litteratursøgning. Disse kilder beskrives i næste afsnit.

Ansøgningens beskrivelse af selektion af studier til perspektiverne Patientperspektivet og Organisatoriske implikationer findes ikke i ansøgningen. Yderligere fremgår det af ansøgningens tabel 13 og 15 at disse perspektiver er besvaret ved brug af enten data-on-file eller studier som ikke formelt er inkluderet i evaluering jf. Figur 1. En yderligere vurdering af dette følger under de respektive perspektiver.

Vedrørende selektion af publiceret litteratur til perspektivet Sundhedsøkonomi beskriver ansøgningen følgende:

" Literature searches identified seven potentially relevant published economic analyses assessing the impact of different imaging strategies used alongside TUR-BT [6, 79, 96-100]. Three were cost-utility analyses, one was a cost-benefit analysis and three were pure cost analyses. All of the identified models compared the use of BLC-assisted TUR-BT vs standard WLC-assisted TUR-BT – none included an assessment of NBI-assisted TUR-BT. Equally, there were no analyses carried out from a Danish perspective."

Ansøgningens afsnit 8.1 side 48

Det bemærkes, at der af Tabel 3 stadig fremgår nogle af de referencer, der i ovenstående argumenteres for at ekskludere. Det formodes, at resterende referencer under Sundhedsøkonomi i Tabel 3, referer til studier der bruges som inputs i ansøgers egen sundhedsøkonomiske model.

Fagudvalgets vurdering af selektion af studier:

Fagudvalget bemærker at ansøgers beskrivelse af selektionen af litteratur til perspektiverne Patientperspektivet og Organisatoriske implikationer er mangelfuld. Fagudvalget har dog umiddelbart ikke har kendskab til yderligere relevant litteratur som kan besvare evalueringsspørgsmålet fsva. alle fire perspektiver, og anser derfor risikoen for at relevant litteratur er gået tabt i selektionsprocessen som lille.

5.1 Øvrige kilder

Udover litteratur identificeret i den systematiske litteratursøgning, benytter ansøger sig ligeledes af litteratur der er fremkommet af andre kilder. Dette er i form af interviews med en kliniker, samt brug

af produktresuméet for Hexvix (HAL), som er benyttet i perspektivet Organisatoriske implikationer. Yderligere har ansøger benyttet nuværende danske kliniske retningslinjer, samt flere publicerede studier, som er identificeret via ikke-systematisk litteratursøgning. Af Tabel 5 fremgår litteratur fra ikke-systematisk litteratursøgning, samt i hvilket perspektiv ansøger benytter materialet.

Tabel 5 - Evidens der ikke er fremkommet af den systematiske litteratursøgning

Reference	Reference i ansøgning	Type	Brugt i perspektiv
Hexvix, pulver og solvens til intravesical opløsning 85 mg [16]	[35]	Produktresumé	Patientperspektiv Organisatoriske implikationer
Interview med dansk urolog [17]	[69]	Interview	Patientperspektiv Organisatoriske implikationer
DaBlaCa – Udredning, behandling og opfølgning af blæretumorer [18]	[53]	Klinisk retningslinje	Patientperspektiv
Kowalski et al., 2014 [19]	[89]	Tværsnitsstudie / mixed methods	Patientperspektiv
Erikson et al., 2020 [20]	[90]	Kohorte studie	Patientperspektiv
Jang et al., 2016 [21]	[91]	Kohorte studie	Patientperspektiv
Jin et al., 2023 [22]	[92]	Retrospektivt kohorte studie	Patientperspektiv
Information fra dansk register [17]	Uklart ¹	Registerdata	Organisatoriske implikationer

Vurdering af hvordan ovenstående litteratur er anvendt i de respektive perspektiver fremgår af senere afsnit.

¹ Referencen er angivet som [69] i ansøgningen. Dog referer dette til interviewet med den danske urolog. Det er derfor uklart hvad slags data der er tale om.

6

Klinisk effekt og sikkerhed

6.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed er baseret på den litteratursøgning, som præsenteres i det følgende afsnit. I afsnittet præsenteres ansøgers inkluderede studier, samt hvordan data er behandlet og analyseret.

6.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

I ansøgning beskrives selektionen af studier til Klinisk effekt og sikkerhed således:

"As per the research question and PICO criteria, only studies assessing recurrence at 12 months, progression, HRQoL and/or safety were retained: all other studies, including diagnostic-only studies or studies not including one or more of these end-points, were eliminated. A total of 39 studies out of the 1298 identified by the Danish Treatment Council for Systematic Literature Review (SLR) were retained for inclusion in this analysis.

As per the Methods Guide and as requested by the Expert Committee, the clinical effect and safety analyses were based on randomized controlled trials. Existing meta-analyses of RCTs were considered if appropriate and relevant. Of the retained studies, 13 were RCTs, 10 of which compared HAL-guided TUR-BT with WLC-guided TUR-BT. None compared HAL with NBI.

A total of 16 meta-analyses were identified."

Ansøgningens side 26

I overensstemmelse med evalueringsdesignet, udelukkes studier, der ikke er randomiserede (RCT). Systematiske oversigtsartikler hvor søgning er mere end 5 år gammel, er ligeledes ekskluderet:

"For the clinical and safety analysis, as per the Danish Treatment Council Methods Guide and Expert Committee request, only RCTs were used. Of the 39 retained studies, 13 were RCTs, 10 of which compared HAL-guided TUR-BT with WLC-guided TUR-BT [1-4,6,7,9,10,19]. One RCT [19] involved additional follow up [5] and re-analysis [8]. None compared HAL-guided TUR-BT with NBI-guided TUR-BT. Although ultimately retained for the analyses for scenario purposes, two of the three RCTs comparing NBI-guided TUR-BT with WLC-guided TUR-BT [11-13] failed to demonstrate clinical benefit.

The SLR identified 16 publications that included meta-analyses/ITC's of the RCT data that were relevant to both the clinical question and PICO criteria, and which could be considered as appropriate to include as the comparative evidence. Seven of these [20-26] were carried out with a literature review that was more than 5 years old (range 2012 – 2016), so were not considered appropriate for this purpose. Of the remaining nine, five [15, 28-31] included at least one study with the wrong intervention, and one analysis compared NBI with WLC which included data from one RCT which only presented recurrence data for around one third of the patients [27]. The remaining three [16-18] did not include an RCT comparing HAL with WLC conducted published in 2021 [6]."

Ansøgningens side 26

Ansøger konkluderer hermed, at alle identificerede systematiske oversigtsartikler, har begrænsninger, som vanskeliggør deres inklusion i evalueringen. Ansøger bemærker, at den systematiske oversigtsartikel, Maisch et al., 2022 [23], ikke inkluderer studier som vurderes upassende, men blot mangler data fra Heer et al., 2022 [24], som er et større RCT, der er publiceret efter oversigtsartiklen er publiceret, og som rapporterer data for, blandt andet, effektmål 'Tilbagefaldsrate'. Denne artikel bliver derfor grundlag for ansøgers egen analyse for dette effektmål, ligesom Maisch et al., 2022 [25] også opgør data for effektmålet 'Progression'.

Tabel 6 beskriver væsentlige karakteristika ved den evidens som ligger til grund for ansøgers besvarelse af perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed.

Tabel 6 – Væsentlige karakteristika af de inkluderede studier. NMIBC: *Non-Muscle Invasive Bladder Cancer*. SD: Standardafvigelse. RCT: Randomiseret lodtrækningsforsøg. PDD: *Photodynamic diagnosis*. WL: Hvidt lys. EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (Skala til risikostratificering).

Studie	Reference	Studiedesign	Brugt i effektmål	Opfølgningstid	Intervention / Komparator, N	NMIBC-type	Alder, gennemsnit (SD)	Tumorkarakteristika
ISRCTN84013 636	Heer et al., 2022 [24]	RCT	Helbredsrelateret livskvalitet, Komplikationer, Tilbagefaldsraten	Op til 5,5 år	PDD: 209	Primær	71 (11) / 70 (10)	EORTC: - Mellem 88% (184) - Høj: 8,1% (17)
					WL: 217		70 (10)	EORTC: - Mellem: 87,6% (190) - Høj: 6,9% (15)
Projekt nummer 1287/2008	Dragoescu et al., 2011 [26] Dragoescu et al., 2017 [27]	RCT	Tilbagefaldsraten	5 år	HAL: 57	Primær	59,4 (9,9) / 60,3 (10,2)	Ta 30,4% T1 69,1%
					WL: 56		60,3 (10,2)	Ta: 28% T1: 72%
		RCT	Tilbagefaldsrate	6 uger	HAL: 223	Primær	64 (32-86)	pTa: 64,8% (114)

Geavlete 2010	Geavlete et al., 2010 [28]							pT1: 22,2% (39)
					WL: 223			pTa: 65,4% (104) pT1: 23,3% (37)
Geavlete 2012	Geavlete 2012 [29]	RCT	Tilbagefaldsrate	24 uger	HAL: 181	Primær og recurrent	66,8 (31-85)	
					WL: 181			
Geavlete 2021	Geavlete 2021	RCT - Poster	Tilbagefaldsraten	-	-	-	-	-
					-	-	-	-
Gkritsios 2014	Gkritsios 2014 [30]	RCT	Tilbagefaldsraten	40 måneder	HAL: 54	Primær og recurrent	66 (-)	Ta: 48,1% (26) T1 & CIS: 14,8% (8)
					WL: 50		68,2 (-)	Ta: 42% (21) T1 & CIS: 18% (9)
Hermann 2011	Hermann et al., 2011 [31]	RCT	Tilbagefaldsraten	12 måneder	HAL: 68	Primær og recurrent	71 (35-96)	Ta: 95,5% (65) T1: 3% (2)
					WL: 77		69 (41-92)	Ta: 96% (74) T1: 4% (3)
Karaolides 2012	Karaolides et al., 2012 [32]	RCT	Sygdomsprogression, Tilbagefaldsraten	18 måneder	HAL: 41	Primær og recurrent	66,3 (37-82)	CIS: 12,1% (5)
					WL: 45		63,8 (39-88)	CIS: 6,66% (3)

Montanari 2012	Montanari et al., 2012 [33]	RCT	Tilbagefaldsraten	-	NBI: 54	Primær og recurrent	-	-
					WL		-	-
Naito 2016	Naito et al., 2016 [34]	RCT	Komplikationer, Tilbagefaldsraten	12 måneder	NBI: 484	Primær	66,7 (12,3)	G1: 35,5% (155) G2: 34,1% (149) G3: 30,4% (133)
					WL: 481		65,8 (12,5)	G1: 33,8% (144) G2: 34% (145) G3: 32,2% (137)
Naselli 2012	Naselli et al., 2012 [35]	RCT	Tilbagefaldsraten	12 måneder	NBI: 76	Primær og recurrent	70,8 (10,3)	Ta & CIS: 76,3% (58) T1: 26,7% (18)
					WL: 72		71,6 (12,4)	Ta & CIS: 72,2% (52) T1: 27,7% (20)
Neuzillet 2014	Neuzillet et al., 2014 [36]	RCT	Tilbagefaldsraten	6 uger	HAL: 72	Primær	74 (10,3)	T0: 4,2% (3) Ta-T1: 56,9% (41) T≥2: 13,9% (10)
					WL: 79		74 (10,4)	T0: 6,3% (5) Ta-T1: 60,8% (48)

								T≥2: 20,3% (16)
O'Brien 2013	O'Brien et al., 2013 [37]	RCT	Tilbagefaldsraten	12 måneder	HAL: 129	Primær	68 (31-95)	CIS: 0 High grade: 49% (48)
					WL: 120		68 (29-90)	CIS: 1 High grade: 43% (38)
Stenzl 2010	Stenzl et al., 2010[38] Kamat et al., 2016[39] Grossman et al., 2012 [40]	RCT	Tilbagefaldsraten	9 måneder	HAL: 271	Primær og recurrent	66 (12)	-
					WL: 280			-

Neuzillet et al., 2014 [36] er oprindeligt ekskluderet i den systematiske litteratursøgning grundet for kort opfølgningstid, men anvendes til effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft', med den begrundelse at hazard ratio'er (HR) er uafhængige af tid. Det samme gør sig gældende for studiet af Geavlete et al., 2010 [28].

For effektmålet 'Tilbagefaldsrate' har ansøger udarbejdet en netværks metaanalyse (NMA). Denne analyse er udarbejdet på baggrund af en anden systematisk litteratursøgning (se ansøgningens appendiks 1), som er foretaget i 2022. I denne analyse inkluderer ansøger studiet Montanari et al., 2012 [33] som ikke er inkluderet fra den systematiske litteratursøgning som er foretaget af fagudvalget i forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsdesignet. Montanari et al., 2012 [33] fremgår heller ikke som værende ekskluderet på baggrund af fuldtekstscreeningen (se ansøgningens side 100), og det er dermed uklart hvorfor denne ikke er benyttet i ansøgers andre analyser. Montanari et al., 2012 [33] har ikke været tilgængelig i udarbejdelsen af denne rapport, da forlagets hjemmeside ikke virker.

Fagudvalgets vurdering af litteraturscreening og inkluderede studier:

Fagudvalget bemærker at de ikke har kendskab til andre relevante studier, som burde havde været inkluderet i ansøgningen, for at belyse HAL-vejledt TUR-BT kliniske effekt og sikkerhed. Dog påpeger fagudvalget, at ansøger netværksmetaanalyse inkluderer flere studier, som sekretariatet ikke har kunne få adgang til, eller som kun er publiceret som abstrakt. Dette vanskeliggør fagudvalgets vurdering af sammenligneligheden mellem de inkluderede studier, samt vurdering af risikoen for bias i disse studier. På trods af ovenstående vurderer fagudvalget, at ansøgers selektion af studier er acceptabel.

6.1.2 Databehandling og analyse

Mængden af evidens varierer på tværs af effektmålene, og derfor benytter ansøger forskellige analytiske metoder til at beregne relevante effektforskelle. Nedenfor gennemgås de metoder ansøger benytter i ansøgningen, samt fagudvalgets vurderinger af de valgte tilgange.

For at belyse effektmålet 'Tilbagefaldsrate' har ansøger gennemført flere analyser. Der er gennem den systematiske litteratursøgning identificeret litteratur der sammenligner HAL-vejledt TUR-BT med WLC, samt studier der sammenligner NBI-vejledt TUR-BT med WLC. Ansøger har gennemført en parvis metaanalyse af studier der belyser hver sammenligning.

For sammenligning mellem HAL og NBI har ansøger opdateret en metaanalyse fra Maisch et al., 2021 [23], med ét studie som er publiceret efter metaanalysen. Ansøger beskriver yderligere at de inkluderer studierne af Neuzillet et al., 2014 [36] samt Geavlete et al., 2010 [28], dog er disse allerede inkluderet i analysen af Maisch. Analysen er foretaget som 'random-effects' metaanalyse af hazard ratio'er (HR). Ansøger beskriver metaanalyserne således:

"In order to be consistent with the original Cochrane methodology, inverse variance frequentist pooling of study-level hazard ratios was undertaken. Both fixed and random effects models were considered – in the context of significant heterogeneity, the random effects model results were used as primary output. All meta-analyses were carried out using MedCalc v22.021 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium)."

Ansøgningens side 126

Da der findes studier der belyser begge førnævnte sammenligninger, har ansøger ligeledes udført en bayesiansk netværks metaanalyse (NMA), hvorved den indirekte effektforskel mellem HAL- og NBI-vejledt TUR-BT kan estimeres. NMA'en er udført før igangsættelsen af denne evaluering, og er

produceret til andet formål. For at udarbejde NMA'en er der udført en systematisk litteratursøgning i 2022. Detaljer om den systematiske litteratursøgning fremgår af ansøgningens appendiks 1. NMA'en er udført for tre måder at opgøre tilbagefald: tid-til-tilbagefald, tilbagefaldsrate samt tilbagefaldsfri-overlevelse. Der er ses et væsentligt overlap mellem de studier som er benyttet i NMA'en og de studier der er inkluderet i forbindelse med denne evaluering. Dog inkluderer ansøgers NMA, studiet Montanari et al., 2012 [33], som ikke er identificeret i forbindelse med denne ansøgning jf. afsnit 6.1.1.

Ansøger beskriver den bayesianske NMA således:

" ITCs 2 and 3 were coded in R [23] (version 4.2.2) using the package 'BUGSnet' [25] version (1.1.0).

ITC 1 was built using WinBUGS [26] software (version 1.4.3) and code for developing fixed effect NMA models reported in the NICE technical support document 2 [27]. This was because the input data was already summarised into an effect size (hazard ratio), a functionality which the R library does not yet support for NMA.

BUGSnet and WinBUGS both rely on Bayesian inference using 'Markov Chain Monte Carlo' (MCMC), a method of sampling over random posterior probability distributions when these cannot be directly calculated or are unknown [5]. This is achieved by iteratively updating the posteriors in terms of how well they fit the information provided by observed data. The models were run under fixed effect assumptions with three chains and 50,000 burn-in iterations, and then a further 100,000 iterations to produce the final results."

Ansøgningens appendiks 1

Fagudvalget kommenterer yderligere på NMA'en, samt hvilken af de tre udførte analyser der tages udgangspunkt i, i senere afsnit.

For effektmålene 'Sygdomsprogression' og 'Helbredsrelateret livskvalitet' foreligger der litteratur, der direkte sammenligner HAL-vejledt TUR-BT og WLC, dog er der ikke identificeret litteratur der sammenligner WLC med NBI-vejledt TUR-BT. Da begge effektmål kun er belyst af ét studie, hhv. en systematisk oversigtsartikel og et RCT, referer ansøger til disse, og præsenterer effektestimater herfra.

Effektmålet 'Komplikationer' besvares ligeledes heller ikke ved en formel analyse, men med henvisning til fundne fra HTA-rapporten af Ontario Health [41], som identificerer ét studie der belyser HAL-vejledt TUR-BT.

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse

Fagudvalget bemærker, at for effektmålet 'Tilbagefaldsraten af blærekræft' har ansøger udarbejdet to komparative analyser. Det er imidlertid ikke klart, hvilken af analyserne ansøger betragter som værende hovedanalysen, og dermed den der bør ligges mest vægt på. Dette kommenteres der yderligere på i afsnit 6.2.2.

Fagudvalget vurderer på baggrund af den tilgængelige litteratur, at ansøgers beskrevne analysestrategi lever op til kravene i Behandlingsrådets Metodevejledning for evaluering af sundhedsteknologi.

6.2 Resultatgennemgang

I dette afsnit gennemgås ansøgningens resultater fra den komparative analyse. Ydermere forholder fagudvalget sig til resultaterne og disses forhold til de prædefinerede mindste kliniske relevante forskelle (MKRF). Til sidst præsenteres den formelle vurdering af evidensens interne og eksterne kvalitet.

6.2.1 Helbredsrelateret Livskvalitet (Kritisk)

Af evalueringsdesignet fremgår det at ansøger bør beskrive effektforskelle mellem intervention og komparator i 'Helbredsrelateret livskvalitet' efter længst mulig opfølgningstid. Effektmålet skulle måles et valideret psykometrisk instrument.

Ansøger har identificeret studiet Heer et al., 2022 [24], som opgør effektmålet 'helbredsrelateret livskvalitet' med instrumentet EQ-5D-3L efter 12 og 36 måneders opfølgningstid. Af ansøgningen fremgår følgende:

"One study [6] did collect self-reported HRQoL data for HAL-guided TUR-BT vs WLC-guided TUR-BT and reported similar responses using EQ-5D-3L, for both arms at all time points. At 12 months, the mean difference was -0.006 (-0.067-0.056), $p=0.854$. There was no evidence of a difference in QALYs gained between treatment groups at 3 years (mean difference -0.096, 95%CI, -0.342-0.151), $p=0.444$."

Ansøgningens side 32

Fagudvalgets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet:

Fagudvalget bemærker, at ansøger præsenterer forskellen i kvalitetsjusterede leveår (QALY) ved 36 måneder og ikke forskellen i indeksscoren. Af artiklen af Heer et al., 2022 [24] fremgår det at forskellen i EQ-5D-3L indeksscore mellem HAL-vejledt TUR-BT og WLC efter 36 måneder er -0,013 point (95% KI -0,086 – 0,061). Effektforskellen er ikke statistisk signifikant forskellig fra ingen effekt. Fagudvalget her ikke fastsat en mindste klinisk relevant forskel i effekt, men påpeger at præcisionen i estimatet ikke sænker deres tiltro til estimatet, altså anses MKRF som være mere end 0,086. Hermed vurderes tiltroen til evidensen som værende 'moderat' jævnfør GRADE. På baggrund af ovenstående konkluderer fagudvalget at HAL-vejledt TUR-BT sandsynligvis har lille til ingen effekt på patienternes livskvalitet sammenlignet med hvidt lys.

Fagudvalget noterer sig at der ikke er identificeret evidens der belyser effekten af NBI-vejledt TUR-BT. Fagudvalget bemærker, at HAL-vejledt TUR-BT forventeligt kunne have indflydelse på patienternes helbredsrelateret livskvalitet på kort sigt, da proceduren involverer indsættelse af kateter, dog afspejles dette ikke i ovenstående resultat. Fagudvalget kommenterer, at begge metoder forventeligt ville kunne have betydning for patienternes livskvalitet ifm. øget antal vævsprøver og hertil relaterede komplikationer, som resultat af metodernes forbedrede visualisering af blæreslimhinden. Der foreligger dog tilsyneladende ingen evidens for denne sammenligning.

6.2.2 Tilbagefaldsraten af blærekræft (Kritisk)

Af evalueringsdesignet fremgår det, at effektmålet 'Tilbagefaldsraten af blærekræft' ønskes opgjort som en forskel i andelen af patienter der oplever tilbagefald af blærekræft, og at dette ønskes opgjort efter 12 måneders opfølgningstid. Fagudvalget har, i designet, specificeret at en forskel på 5 %-point anses som værende klinisk relevant.

Af ansøgning fremgår to analyser fsva. effekten af HAL-vejledt TUR-BT på tilbagefaldsraten af blærekræft. Ansøger har ikke identificeret evidens der direkte sammenligner HAL-vejledt og NBI-vejledt TUR-BT, men har identificeret evidens der sammenligner både HAL- og NBI-vejledt TUR-BT med hvidt lys. Dette introducerer potentialet for at belyse effektforskellen mellem HAL og NBI, ved brug af en indirekte sammenligning, hvilket ansøger har udført i supplement til to direkte sammenlignende metaanalyser af hhv. HAL- og NBI-vejledt TUR-BT med WLC. Den indirekte sammenligning blev efterspurgt af sekretariatet i forbindelse med valideringsprocessen. Nedenfor præsenteres begge analyser.

Ansøger beskriver følgende om udvælgelsen af studier til effektmålet 'Tilbagefaldsraten af blærekræft':

The systematic literature review identified 9 randomised controlled trials of HAL-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT that recorded recurrence data (including one study [2] which was an interim report of a subsequently published study [2]) with a follow-up duration ranging from 12-55 months [1-4, 6-7, 9,10,19b]. Of these, time to recurrence data were either recorded or could be back-calculated in 8 studies, using the methods described by Tierney et al [80], which derive estimates of hazard ratio and its variance based on information available in the published papers (see Appendix 1). An additional two studies of shorter duration that were excluded from the SLR were included in the meta-analysis [76,77]

For NBI-guided TUR-BT, only two studies clearly complied with the search criteria, each with a follow-up period of 12 months [11,12], while two further studies were potentially eligible for inclusion [13,14], although one only presented recurrence data for around one third of the patients enrolled in the study [13], and the second was only ever published as an abstract [14].

None of the identified meta-analyses were considered appropriate, thus a de novo analysis was undertaken.

Ansøgningens afsnit 5.2.1.1

Ansøger har udarbejdet to metaanalyser på baggrund af de inkluderede studier, hvis resultater ses i Tabel 7, Figur 2, og Figur 3.

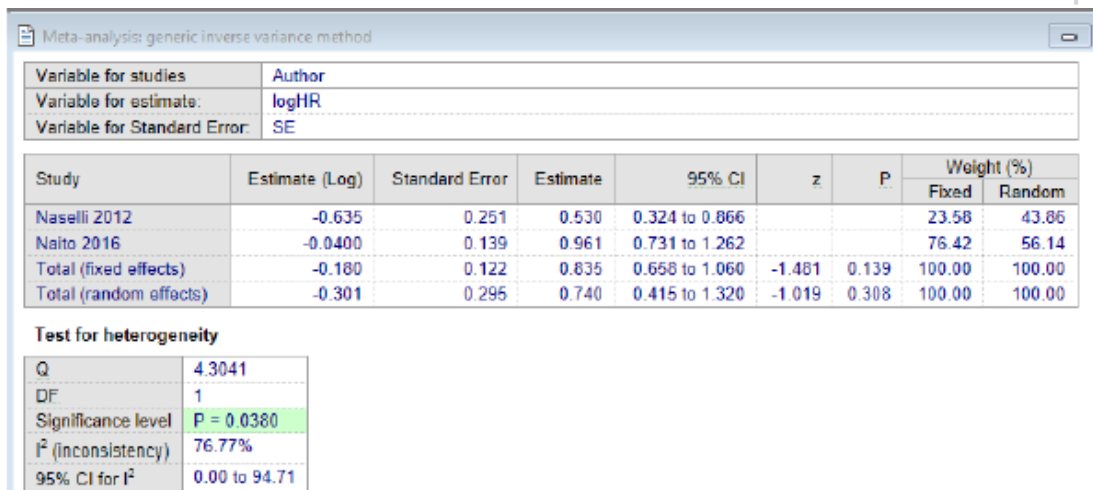
Tabel 7 – Oversigt over resultater fra ansøger parvise metaanalyser der sammenligner henholdsvis HAL- og NBI-vejledt TUR-BT med WLC.

Variable	Comparison	Study period	Mean value, HR (95%CI) Random effects	Absolute benefit (+95% CI) RFS/PFS (12 months)	Absolute benefit (+95% CI) RFS/PFS (60 months)	Included references
				12 months	60 months	
Disease recurrence	HAL-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT	Up to 55 months	HR: 0.63 (0.49 – 0.82) P = 0.001 I ² = 76.2%	+10.2% (+4.8%; +14.4%)	+16.2% (+7.2%; +23.9%)	[2-4, 6,7,9 10,19,76,77]
Disease recurrence	NBI-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT ¹	1 year	HR: 0.74 (0.42 – 1.32) P = 0.308 I ² = 76.8%	+3.2% (-7.7%; +16.6%)	N/A	[11,12]

Meta-analysis: generic inverse variance method								
Variable for studies:	Author							
Variable for estimate:	logHR							
Variable for Standard Error:	SE							
Study	Estimate (Log)	Standard Error	Estimate	95% CI	z	P	Weight (%)	
							Fixed	Random
Dragoescu 2017	-0.569	0.256	0.566	0.343 to 0.935			4.98	9.83
Geavlete 2010	-1.022	0.125	0.360	0.282 to 0.460			20.88	13.66
Geavlete 2012	-0.386	0.297	0.680	0.380 to 1.217			3.71	8.72
Gkritsis 2014	-0.199	1.053	0.820	0.104 to 6.454			0.29	1.43
Heer 2023	-0.0619	0.158	0.940	0.690 to 1.281			13.12	12.74
Hermann 2011	-0.545	0.176	0.580	0.411 to 0.819			10.51	12.19
Karaolides 2012	-0.844	0.246	0.430	0.266 to 0.696			5.40	10.12
Neuzillet 2014	-0.151	0.145	0.860	0.547 to 1.144			15.43	13.09
O'Brien 2013	-0.357	0.541	0.700	0.242 to 2.023			1.11	4.31
Stenzl 2010	-0.236	0.115	0.790	0.630 to 0.990			24.57	13.91
Total (fixed effects)	-0.453	0.0571	0.636	0.569 to 0.711	-7.920	<0.001	100.00	100.00
Total (random effects)	-0.460	0.132	0.632	0.487 to 0.819	-3.474	0.001	100.00	100.00

Test for heterogeneity	
Q	37.8299
DF	9
Significance level	P < 0.0001
I ² (inconsistency)	76.21%
95% CI for I ²	55.99 to 87.14

Figur 2 – Detaljeret oversigt over ansøger metaanalyse af 'tilbagefaldsfri overlevelse' for sammenligningen HAL-vejledt TUR-BT med WLC. HR: hazard ratio. CI: Konfidensinterval.



Figur 3 – Detaljeret oversigt over ansøgers metaanalyse af 'tilbagefaldsfri overlevelse' for sammenligningen NBI-vejledt TUR-BT med WLC. HR: hazard ratio. CI: Konfidensinterval.

Fagudvalgets vurdering af ansøgers metaanalyser i effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft':

Fagudvalget vurderer at effekten af HAL-vejledt TUR-BT er bedre dokumenteret end NBI for så vidt angår dette effektmål. Fagudvalget bemærker at der ses stor heterogenitet i begge sammenligninger, som ikke er forklaret af ansøger, hvilket også afspejles i vurderingerne af evidensens kvalitet jf. GRADE-metoden, se afsnit 6.3.

Fagudvalget bemærker at den af ansøger beregnede absolutte risikoreduktion mellem HAL-vejledt TUR-BT og WLC ved 12 måneder på -10,2 %-point [95% KI -14,4; -4,8] overstiger den prædefinerede MKRF på 5%-point, dog indeholder en lille del af konfidensintervallet værdier som ikke anses som klinisk relevante. Fagudvalget bemærker at resultatet bør sammenholdes med vurderingen af evidensens kvalitet, som er vurderet til at være meget lav jf. GRADE. På baggrund af disse betragtninger konkluderes det at HAL-vejledt TUR-BT kan medføre en relevant reduktion på tilbagefaldsraten af blærekræft sammenlignet med WLC, dog er evidensgrundlaget meget usikkert. Såfremt yderligere evidens publiceres, vil dette forventeligt have indflydelse på konklusionen.

Fagudvalget bemærker at den af ansøger beregnede absolutte risikoreduktion mellem NBI-vejledt TUR-BT og WLC ved 12 måneder på -3,2 %-point [95% KI -16,6; 7,7] ikke påviser en effektforskel, idet konfidensintervallet krydser den prædefinerede MKRF i både 'positiv' og 'negativ' retning. Fagudvalget bemærker at resultatet bør sammenholdes med vurderingen af evidensens kvalitet, som er vurderet til at være meget lav jf. GRADE. På baggrund af disse betragtninger konkluderes det at NBI-vejledt TUR-BT kan have ingen klinisk relevant effekt på tilbagefaldsraten af blærekræft sammenlignet med WLC, dog er evidensgrundlaget meget usikkert. Såfremt yderligere evidens publiceres, vil dette forventeligt have indflydelse på konklusionen.

I forbindelse med valideringsprocessen efterspurgte sekretariatet en indirekte sammenligning af HAL- og NBI-vejledt TUR-BT. Da dette blev efterspurgt, indeholdt ansøgningen allerede ovenstående datagrundlag, hvorfor en indirekte sammenligning var teknisk muligt. Ansøger blev bedt om at udfører denne, eller argumentere for hvorfor en sådan sammenligning ikke var forsvarligt.

På baggrund af valideringsprocessen tilføjede ansøger en netværks metaanalyse (NMA) i supplement til ovenstående metaanalyser. Analysen er udarbejdet til andet formål og bygger på en systematisk litteratursøgning der er foretaget i juni 2022. NMA'en er beskrevet i denne rapport som supplement til ovenstående metaanalyser, da denne beskriver den, i evalueringsdesignet, efterspurgte sammenligning.

Om litteratursøgningen og den efterfølgende screening skriver ansøger følgende:

The literature search for this study was conducted separately by Crystallise within the PubMed, Medline, Embase, Cochrane and Heoro.com libraries following the PRISMA guidelines. The guiding principle for the search was to find studies involving NMIBC patients (>16 years of age) who had undergone TURBT. Since there is variation on the reported effects of techniques used in TURBT, the search was kept intentionally wide to maximise any evidence that could be relevant for inclusion. This primary screening for data yielded 37 studies amenable to meta-analytic pooling.

A further study of interest was published after the literature search was conducted, and after reviewing its eligibility for inclusion, was manually added to the existing total studies intended for analysis (thus yielding a total of N=38 studies).

Narrowing evidence to fit the scope of the analysis

The studies (N=38) identified in the literature search were further scrutinised for whether they included the relevant treatment arms, follow-up timeline and qualitative methodology to fit the scope of this analysis.

This involved identifying studies utilising HEX as opposed to other PDD technologies such as 5-ALA, but also ensuring follow-up lasted at least 12 months and that only primary clinical studies such as randomised controlled trials (RCTs) had been considered. This secondary screening process generated a total of 12 studies suitable for analysis.

Ansøgningens side 147-148

Af ansøgningens appendiks 1 fremgår 3 NMA, hvoraf disse beskæftiger sig med forskellige måder at opgøre effektmålet. Af nedenstående liste fremgår fagudvalgets forståelse af forskellen mellem disse:

- ITC1: Tid-til-tilbagefald. Overlevelsesanalyse ækvivalent i mål med den ovenstående meta-analyser. Effekt måles med HR.
- ITC2: Tilbagefaldsrate: Andel patient der oplever tilbagefald ved 1 år. Effekt måles med OR.
- ITC3: Tilbagefaldsfri overlevelse: Andelen af patienter der hverken dør eller oplever tilbagefald efter 1 år. Effekt måles med OR.

Af denne liste bemærker fagudvalget, at ITC2 bedst belyser det efterspurgte effektmål i evalueringsdesignet, hvorfor der tages udgangspunkt i denne analyse. Analysen bygger på følgende studier:

- Dragoescu et al., 2011 [26]
- Dragoescu et al., 2017 [27]
- Gkritsios et al., 2014 [30]
- Hermann et al., 2011 [31]
- O'Brien et al., 2013 [37]
- Geavlete et al., 2021 [42]
- Montanari et al., 2012 [33]
- Naito et al., 2016 [34]

I ansøgningen beskrives resultatet af ITC2 med følgende tabel:

Tabel 8 – Resultater fra ITC2. HEX: HAL. OR: Odds ratio. CrI: *Credibility interval*. RR: Risk ratio. RD: Risiko difference. SUCRA: *Surface under the cumulative ranking curve*.

Treatment	Median OR	95% CrI	ACR	Estimated RR	Estimated RD	Probability ranks (SUCRA)	
HEX v WLC	0.611	0.396-0.934	0.729 (WLC)	0.853	-0.107	HEX	0.878
HEX v NBI	0.738	0.440-1.231	0.746 (NBI)	0.917	-0.062	NBI	0.121
NBI v WLC	0.828	0.624-1.097	0.729 (WLC)	0.947	-0.039	WLC	0.001

Sekretariatet bemærker at Tabel 8 er medtaget fra ansøgningen med modifikationer. Rækkefølgen på navnene i 'Treatment'-kollonen er byttet rundt, ligesom der er indsat modsat fortegn i kolonnen med de absolutte effektforskelle. Dette afspejler fagudvalgets forståelse af resultaterne, samt gør tabellen konsistent med den måde den er præsenteret i ansøgningen.

I overensstemmelse med Behandlingsrådets metodevejledning har ansøger omregnet odds ratio'en (OR) fra NMA'en til en relativ risiko (RR) samt en risiko difference (RD). Til denne omregning har ansøger antaget en hændelsesrate for komparator-armen (ACR). Det bemærkes at ACR for denne omregning er noget højere end den der benyttes i de parvise metaanalyser, hvilket vil betyde af de absolutte forskelle er mere ekstreme.

Fagudvalgets vurdering af ansøgers netværks metaanalyse i effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft':

Fagudvalget bemærker at resultater fra Dragoescu et al., 2011 [26] samt Dragoescu et al., 2017 [27] er inkluderet i NMA'en. Disse artikler beskriver imidlertid samme studie, hvorved omkring 22 patienter i hver behandlingsarm er medtaget to gange i analysen. Fagudvalget bemærker ligeledes, at ikke alle studier der indgår i ansøgers parvise metaanalyse er medtaget i ansøgers NMA. Dog ses det at de absolutte effektforskelle mellem hhv. HAL- og NBI-vejledt TUR-BT sammenlignet med WLC er sammenlignelige.

Den relative forskel mellem HAL- og NBI-vejledt TUR-BT er beregnet til at være **RR 0,917** (95% KI 0,76; 1,05). **Den absolutte forskel i effekten er beregnet til RD -6,2 %-point (95% KI -18,3; 3,7).** Fagudvalget bemærker at den absolutte forskel i effekten udgør en klinisk relevant reduktion i risikoen for tilbagefald, dog er usikkerheden i estimatet stor. Resultatet bør tolkes i sammenhæng med den formelle vurdering af evidensens kvalitet, som er vurderet at være lav til meget lav. På baggrund af dette konkluderes det i at HAL-vejledt TUR-BT kan medføre en klinisk relevant reduktion i risikoen for at få tilbagefald, dog er evidensen meget usikker.

Ansøgningen indeholder ligeledes førnævnte ITC1 og ITC3. Resultaterne for netværks metaanalyser fremgår af ansøgningens side 155. Resultaterne af ICT3 ses at være tættere på nul-effekt end ITC2, dog er rangeringen af interventionerne identisk. ICT1, der analyserede tid-til-tilbagefald, og desuden bedst sammenlignes med ovenstående parvise metaanalyser, finder en effektforskel mellem HAL- og NBI-vejledt TUR-BT der er tættere på nul-effekt.

Fagudvalgets samlede vurdering af effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft':

Fagudvalget bemærker at effekten af HAL-vejledt TUR-BT generelt er bedre belyst end effekten af NBI-vejledt TUR-BT. Ansøger parvise metaanalyser finder en relevant effektforskel mellem HAL-vejledt TUR-BT og hvidt lys, mens der ikke kan påvises en relevant forskel mellem NBI-vejledt TUR-BT og hvidt lys. Dette understøttes ligeledes af ansøgers NMA, hvor der findes en relevant forskel til fordel for HAL-vejledt TUR-BT, dog indeholder konfidensintervallet værdien som ikke anses som relevante. Fagudvalget bemærker at evidensgrundlaget er meget heterogent for så vidt angår de inkluderede patienter (f.eks. mht. kliniske risikogrupper), hvilket også resulterer i øget usikkerhed i effektestimaterne.

Samlet konkludere fagudvalget at HAL-vejledt TUR-BT kan reducere risikoen for tilbagefald efter 1 år sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT, men den bagvedliggende evidens er meget usikker.

6.2.3 Antal TUR-BT per patient (kritisk)

Af evalueringsdesignet har fagudvalget ønsket effektmålet 'Antal TUR-BT per patient' opgjort som forskellen i gennemsnitlige antal TUR-BT per patient efter tre års opfølgningstid. Fagudvalget er prædefineret at en forskel på 1 TUR-BT per patient er at betragte som klinisk relevant.

Af ansøgningen fremgår følgende besvarelse af effektmålet:

"The Danish guidelines [53] recommend only one primary TUR-BT in patients, with all follow-up surveillance procedures undertaken in an outpatient setting with flexible cystoscopy using either NBI or HAL. This is out of scope of this analysis. In certain circumstances, patients will undergo a second TUR-BT when the initial TURBT may be incomplete and there is a risk of residual tumors (NMIBC guideline recommendation)."

It can be assumed, however, that a reduction in recurrence is a surrogate measure of the need to perform a TUR-BT. Studies identified concluded that in reducing recurrence, a similar reduction in the number of TUR-BTs is reduced [33,34].”

Ansøgningens afsnit 5.2.2.5

Fagudvalgets vurdering af 'Antal TUR-BT per patient'

Fagudvalget bemærker at ansøger ikke har inkluderet studier der belyser dette effektmål, hvorfor det ikke kommenteres yderligere på i denne rapport.

6.2.4 Sygdomsprogression (vigtigt)

Jævnfør evalueringsdesignet ønskede fagudvalget effektmål 'Sygdomsprogression' opgjort som forskellen i andelen af patienter der oplevede progression efter 5 år. I forbindelse med evalueringsdesignet fastsatte fagudvalget MKRF på 2 %-point.

Af ansøgningen fremgår det at ansøger benytter den systematiske oversigtsartikel Maisch et al., 2022 [25], som sammenligner HAL-vejledt TUR-BT med WLC:

For the disease progression outcome, there were four studies yielding data for HAL-guided TUR-BT [2-3, 10,18] whilst there were none for NBI-guided TUR-BT, reflecting the limited follow-up period in the RCTs. One meta-analysis was identified that compared HAL-guided TUR-BT with WLC-guided TUR-BT [17]. This was therefore used for the progression outcome.

Ansøgningens afsnit 5.2.1.2

Maisch et al., 2022 [25] opgør effektmål som en overlevelsesanalyse, altså har artiklen fokus på, hvor lang tid der går før hver patient enten progredierer eller dør. Resultatet af den komparative analyse for effektmålet 'Progression' fremgår af nedenstående tabel fra ansøgningens afsnit 5.2.4.2:

Variable	Comparison	Study period	Mean value, HR (95%CI) Random effects	Absolute benefit (+95% CI) RFS/PFS (12 months)	Absolute benefit (+95% CI) RFS/PFS (60 months)	Included references
				12 months	60 months	
Disease progression	HAL-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT	Up to 55 months	HR: 0.69 (0.48 – 0.98) P = 0.04 I ² = 76.2%	+1.9% (+0.1%; +3.2%)	+5.1% (+0.3%; +8.8%)	[2,3,10,19]
Disease progression	NBI-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT	No studies with NBI-guided TUR-BT identified for this outcome				

Den estimerede relative effektforskel (HR) er ekstraheret fra en subgruppe analyse i Maisch et al., 2022 [25], som udelukkende inkluderede studier på HAL, og dermed ikke 5-ALA. Den absolutte forskel i effekten er beregnet af ansøger ved at en antaget risiko for død eller progression for WLC-armen på 6,2% efter 12 måneder, og 17,7% efter 5 år.

Ansøger henviser yderligere til studiet Karaolides et al., 2012 [32], som ikke er medtaget i analysen af Maisch et al., 2022 [25]:

"Karaolides et al [9] reported that at 12-month follow-up there was no tumour progression in patients who underwent HAL-guided TUR-BT. Tumours progressed in five patients who underwent TUR-BT with white light alone, including two people who required radical cystectomy because their cancer had progressed and became muscle invasive (GRADE: Moderate)."

Ansøgningens afsnit 5.2.2.2

Fagudvalgets vurdering af 'Sygdomsprogression':

Fagudvalget bemærker at effektmålet i ansøgningen er opgjort som andelen af patienter som enten dør eller oplever progression efter 5 år, mens effektmålet i evalueringsdesignet blot fokuserede på progression. Progressionsfri overlevelse, som opgjort i Maisch et al., 2022[43], er imidlertid et almindeligt effektmål indenfor kræftforskning, hvorfor resultaterne præsenteres i denne evalueringsrapport.

Fagudvalget påpeger, at ansøger har inkluderet Heer et al., 2022 [24] i analysen for effektmålet 'Tilbagefaldsraten af blærekræft'. Heer et al., 2022 [24] belyser dog også sygdomsprogression hvilket ikke er medtaget i ansøgers analyser. Heer et al., 2022 [24] finder en ikke signifikant stigning i risikoen for progression for HAL-vejledt TUR-BT sammenlignet med WLC, og det metaanalytisk estimat for HR vil forventeligt være tættere på nul-effekt hvis studiet var medtaget.

Ansøger har beregnet den absolutte forskel i effekten efter 5 år til RD -5,1 %-point [95% KI -8,8; -0,3]. Fagudvalget bemærker, at effektforskellen anses som værende relevant, dog ses det at konfidensintervallet indeholder værdier det ikke er klinisk relevante. Resultatet fra Maisch et al., 2022 er vurderet ved brug af GRADE, og tiltroen til resultatet er lav. HAL-vejledt TUR-BT kan resultere i en relevant reduktion i risiko for sygdomsprogression eller død, sammenlignet med hvidt lys. Fagudvalget påpeger at effekten sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT er ukendt, da ingen af de inkluderede studier sammenligner NBI-vejledt TUR-BT med hvidt lys.

6.2.5 Komplikationer (vigtigt)

Jævnfør evalueringsdesignet ønskede fagudvalget effektmålet 'Komplikationer' opgjort som en forskel i andelen af patienter som oplever en hvilken som helst uønsket hændelse, efter 12 måneders opfølgningstid. Fagudvalget specificerede at en forskel på 5 %-point er at betragte som værende klinisk relevant.

Af ansøgningen fremgår følgende vedrørende dette effektmål:

Two HAL studies [6,10] and one NBI study [12] reported on adverse events. Heer et al [6] reported no difference between groups (RR 0.62;95%CI (0.24-1.60), p=0.33). O'Brien et al [10] reported that there were no adverse events related to HAL in their study. Naito et al [12] reported on the frequency of intraoperative and perioperative complications in the NBI and white light study arms and saw no significant differences between the two arms with respect to intraoperative bleeding (NBI 2.1%, white light 1.7%; p=0.644) and bladder perforation (NBI 2.3%, white light 1.5%; p=0.348).

Non-SLR sources were used to supplement safety data including the comprehensive information regarding the safety of Hexvix available in the Summary of Product Characteristics [35]. Most of the reported adverse reactions were transient and mild or moderate in intensity. The adverse reactions observed were expected, based on previous experience with standard cystoscopy and TUR-BT procedures. This data is supported by analysis of post-marketing data in over 200,000 patients and six clinical trials of Hexvix BLC-guided TUR-BT, which indicates that Hexvix BLC-guided TUR-BT is safe and poses no additional risks to standard WLC-guided

TUR-BT [36]. Additional studies identified from a grey literature search reported safety data including one RCT looking specifically at the safety of repeat HAL-guided TUR-BTs [37] and data from a large US prospective registry [38] demonstrated that Hexvix, and HAL-guided TUR-BT, is safe when used more than once.

Ansøgningens afsnit 5.2.2.6

I ansøgningens afsnit om resultater for den komparative effekt, beskriver ansøger yderligere følgende resultater:

“Maisch et al., 2021 [17] were unable to draw conclusions regarding how HAL-guided TUR-BT affects AE of any grade based on results from three 5-ALA studies which included AE (n=1,375) (RR 1.09, 95% CI 0.88-1.33) (5-ALA is out of scope of this analysis). Based on the assumption of 39.7% AE in WLC patients, participants with WLC TUR-BT had 36 more (48 fewer to 131 more) AE per 1,000 participants with BLC TUR-BT, which falls below their predefined threshold for MCID of 50 per 1,000.

The Ontario Health HTA 2021 review [16] also considered safety but the SLR and criteria included only one study that reported on safety outcomes for Hexvix (HAL). Reviewers concluded that Hexvix (HAL) is “generally safe”.

Due to the paucity of safety data, no further analysis was undertaken.”

Ansøgningens afsnit 5.2.4.5

Fagudvalgets vurdering af 'Komplikationer'

Fagudvalget bemærker at resultater fra oversigtsartiklen Maisch et al., 2022 [25] bygger på studier vedrørende 5-ALA, som er udenfor denne evaluering (se evt. evalueringsdesignet), hvorfor der ikke ligges vægt på disse resultater.

Studiet af Heer et al., 2022 [24] rapporterer resultater for patienter der oplever komplikationer (uønskede hændelser), hvor en komplikation er defineret som en hændelse af grad 3 eller derover på CTCAE-skalaen. Ansøger afreporterer den relative effektforskel RR 0,62 (95% KI 0.24; 1.60), og fagudvalget bemærker, at den absolutte effektforskel er RD -0,86 %-point (95% KI -3,4; 1,7). Den absolutte effektforskel er mindre end den prædefinerede MKRF, og konfidensintervallet indeholder ligeledes ikke værdier der reflekterer en klinisk relevant forskel i effekten. Tiltroen til estimatet fra Heer et al., 2022 [24] er vurderet som værende 'moderat' jf. GRADE. Ligeledes henviser ansøger til studiet af O'Brien et al., 2013 [37], hvori der ikke er observeret komplikationer i patienter der undergår HAL-vejledt TUR-BT. Af denne grund præsenteres der ikke effektestimater fra dette ene studie, ligesom tiltroen ikke er vurderet ved brug af GRADE.

Fagudvalget bemærker at resultaterne fra Naito et al., 2016 [33], der sammenligner NBI-vejledt TUR-BT med WLC, er opgjort på specifikke komplikationer, og altså ikke er opgjort som ønsket jævnfør evalueringsdesignet. Dog påpeges det at der heller ikke her er påvist en forskel i effekten. De hyppigste komplikationer ved NBI-vejledt TUR-BT i studiet af Naito et al., 2016 [34] er blærekræmper, blødning og feber.

Fagudvalget vurderer, at HAL- vejledt TUR-BT og hvidt lys er lige gode fsva. komplikationer ved indgrebet. Ligeledes lader det til at NBI-vejledt TUR-BT og WLC kan ligestilles fsva. komplikationsraten, dog fremgår der ikke en egentlig effektforskel af ansøgningen.

6.3 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

Som beskrevet i afsnit 6.1.1, benytter ansøger både systematiske oversigtsartikler samt RCT'er til at besvare evalueringsdesignet. Jf. Behandlingsrådets metodevejledning, er den inkluderede litteratur, vurderet i forhold til den interne validitet, ved anvendelse af relevante redskaber, samt den eksterne validitet ved anvendelse af GRADE-metodikken.

6.3.1 Intern validitet

Vurderinger af evidensens interne validitet er foretaget med relevante tjeklister for hver studietype. RCT'er er vurderet med Cochrane's Risk of Bias tool version 2.0, mens den systematiske oversigtsartikel der ligger til grund for effektmålet 'Sygdomsprogression' er vurderet med tjeklisten AMSTAR-2 [44]. Resultaterne af disse vurderinger fremgår af Tabel 9 og Figur 4.

Tabel 9 – Resultat af AMSTAR-2 vurderingen af den systematiske oversigtsartikel Maisch et al 2022.

Reference	Publikation	Inkluderede studier	Grad af tiltro til artiklens resultater jf. AMSTAR-2
Maisch et al., 2022 [43]	Cochrane Library of Systematic Reviews	Dragoescu et al., 2017 [27] Geavlete et al., 2012 [29]	Høj

O'Brien et al., 2013 [37]

Stenzl et al., 2010 [38]

Maisch et al., 2022 [43] er en systematisk oversigtartikel udgivet i Cochrane's bibliotek af oversigtsartikler. Artiklen følger Cochrane's egen stringente metode og rapporteringskrav, og tiltroen til at dens resultater er retvisende er dermed høj jvf. AMSTAR-2 værktøjet [44]. Artiklens søgestrategi er vurderet ved brug PRESS-tjeklisten til at være af tilstrækkelig kvalitet [45]. Det bør nævnes af AMSTAR-2 forholder sig til artiklens fremgangsmåde og rapportering. Hvorvidt artiklens undersøgelsesspørgsmål og inkluderede studier er brugbar til denne evaluering, fremgår ved dens brug i effekt-målet 'Sygdomsprogression'.

De RCT der indgår i denne evaluering er vurderet mht. deres risiko for bias. Resultatet af disse vurderinger fremgår af Figur 4.

Studie	Intervention	Komparator	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Dragoescu 2017	HAL	WLC	!	!	!	+	!	!
Geavlete 2010	HAL	BLC	+	!	!	+	!	!
Geavlete 2010	HAL	WLC	+	!	!	+	!	!
Gkritsios 2013	HAL	WLC	+	+	+	+	!	!
Heer - Objektive	HAL	WLC	+	+	+	!	+	!
Heer - Subjektiv	HAL	WLC	+	+	+	+	+	+
Hermann 2011	HAL	WLC	+	+	+	+	+	+
Karaolides 2012	HAL	WLC	!	+	+	+	!	!
Naito 2016	NBI	WLC	+	+	+	+	!	!
Naselli 2012	NBI	WLC	!	!	!	+	!	!
Neuzillet 2014	HAL	WLC	+	!	+	+	!	!
O'Brien 2013	HAL	WLC	+	!	+	+	!	!
Stenzl 2010	HAL	NBI	!	+	+	+	+	!

Figur 4 – Resultat af vurderinger af risiko for bias ved brug RoB 2.0-værktøjet. Grøn: Lav risiko for bias. Gul: Nogle bekymringer for bias. Rød: Høj risiko for bias. WLC: *White Light Cystoscopy*. HAL: HAL-vejledt TUR-BT.

De inkluderede RCT'er bærer præg af mangelfuld dokumentering af studierne metodiske fremgangsmåde. Nedenfor gennemgås de generelle tendenser der ses på tværs af studier.

Randomiserings processen

Mange studier rapporterer, at studierne er randomiserede, men beskriver ikke måden hvorpå dette er foregået. Ydermere beskriver mange studierne ikke, om det er forsøgt at blinde deltagerne. Dette medfører 'nogen' risiko for bias jf. RoB-2 tjeklisten.

Afvielser fra protokollerede interventioner

Afvielser fra protokollerede interventioner er generelt ikke observeret i de kliniske forsøg. Dette skyldes at TUR-BT foretages umiddelbart efter patienten er randomiseret. Nogle studier er nedgraderet i dette domæne, og det skyldes generelt at studiet ikke dokumentere deltagerne bevægelse gennem forsøget, evt. via CONSORT-diagrammer, eller at det er uklart om data er analyseret efter *intention-to-treat* princippet.

Manglende effekt data

Manglede effektdata fra studiedeltagere har generelt ikke været problematisk, da mængden heraf har været lav. I de tilfælde hvor domænet er vurderet som værende i 'nogen' risiko for bias, skyldes det at rapportering af manglende data er mangelfuld, og at en egentlig vurdering derfor ikke har været mulig.

Måling af effekt

Risikoen for bias i dette domæne er generelt lav. Generelt er studiepersonale der vurderer, for eksempel, progressionsstatus ikke blindet, men det er antaget at for objektive mål vil dette ikke øge risikoen for bias. For subjektive mål, for eksempel helbredsrelateret livskvalitet, er patienten selv med til at måle effekten. Jævnfør værktøjet indfører dette en risiko for bias hvis patienten ikke blindet for hvilken behandling de har modtaget.

Selektion af rapporterede resultater

På tværs af studierne i denne evaluering har det i mange tilfælde ikke været muligt at lokalisere protokoller for de enkelte studier. Dette medfører at det ikke kan tjekkes om studieresultaterne er prædefineret, hvorfor vurderingen for domænet jvf. værktøjet lander på 'nogle bekymringer' for risiko for bias.

Ovenstående vurderinger er ligeledes blevet krydstjekket med andre rapporter der bygger på nogle af de samme kilder, herunder HTA-rapporten af Ontario Health [41] samt den systematiske oversigtsartikel af Maisch et al., 2022 [43]. Begge artikler benytter en tidligere udgave af Cochrane's Risk of Bias tool, og vurderinger er dermed ikke direkte sammenlignelige. Fagudvalget hæfter sig ved at der er stor kongruens med allerede eksisterende vurderinger.

6.3.2 GRADE

Tiltroen til hvert effekttestimat er vurderet ved brug af GRADE-metoden. Da effektestimaterne bygger på RCT'er er disse i udgangspunktet af høj kvalitet, og tiltroen er høj jf. GRADE. Tiltroen til evidensen kan nedgraderes ved at overveje dennes risiko for bias, inkonsistens, indirekthed, unøjagtighed samt muligheden for publikationsbias. Dette resulterer i fire mulige kategorier for tiltroen til evidensen: Høj, moderat, lav og meget lav. Resultatet af GRADE vurderingen fremgår af Tabel 10 og Tabel 11.

Tabel 10 – GRADE vurderingen for sammenligningen HAL-vejledt TUR-BT mod WLC.

Kvalitetsvurdering							Antal patienter og events		Effekt		Tillid
Effektmål (vigtighed)	Studiedesign (antal studier)	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekte evidens	Unøjagtighed	Publikationsbias	Intervention	Komparator	Relativ (95%CI)	Absolut (95%CI)	
Helbredsrelateret livskvalitet (kritisk) (EQ-5D-3L)	Randomiseret kontrolleret studie (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	95	94	-	MD -0,013 (-0,086 – 0,061)	⊕⊕⊕○ Moderat
Tilbagefaldsraten af blærekræft (kritisk) (metaanalyse)	Randomiseret kontrolleret studie (10)	Alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke detekteret		Antaget hændelsesrate: 31,1%	HR 0,632 (0,487 – 0,819)	RD -10,2 %-point (-14,4 - -4,8)	⊕○○○ Meget lav
Sygdomsprogression (vigtig)	Randomiseret kontrolleret studie (4)	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke detekteret		Antaget hændelsesrate: 17,7%	HR 0,69 (0,48 – 0,98)	RD -5,1 %-point (-8,8 - -0,3)	⊕⊕○○ Lav
Komplikationer (vigtig)	Randomiseret kontrolleret studie (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	3/209 (1,4%)	5/217 (2,3%)	RR 0,62 (0,24 – 1,6)	RD -0,86 %-point (-3,4 – 1,7)	⊕⊕⊕○ Moderat

Tabel 11 - GRADE vurderingen for sammenligningen NBI-vejledt TUR-BT mod WLC.

Kvalitetsvurdering							Antal patienter og events		Effekt		Tillid
Effektmål (vigtighed)	Studiedesign (antal studier)	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekte evidens	Unøjagtighed	Publikationsbias	Intervention	Komparator	Relativ (95%CI)	Absolut (95%CI)	
Tilbagefaldsraten af blærekræft (kritisk) (metaanalyse)	Randomiseret kontrolleret studie (2)	Alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig	Ikke detekteret	-	Antaget hændelsesrate: 31,1%	HR 0,74 (0,415 – 1,320)	RD -3,2 %-point (-16,6 – 7,7)	⊕○○○ Meget lav

Det har ikke været muligt at vurdere tiltroen til effektestimatet for 'Tilbagefaldsraten' som er beregnet ved brug af netværks metaanalysen. Sekretariatet påpeger, at evidensgrundlaget til ITC2 er anderledes end de parvise metaanalyser der ligeledes fremgår af ansøgningen. Studierne har generelt lavere risiko for bias, dog er studierne der sammenligner NBI og WLC enten ikke tilgængelig, eller også kun udgivet som poster. Det har dermed ikke været muligt at vurdere risiko for bias i disse studier. Det vil stadig være relevant nedgraderer tiltroen grundet 'unøjagtighed'. Af ansøgningens appendiks fremgår det, at den statistiske heterogenitet er lav (I^2 0%). Ud fra disse betragtninger vil tiltroen til estimatet være lav til meget lav.

6.4 Fagudvalgets samlede vurdering

Fagudvalget bemærker, at studier der sammenligner HAL- og NBI-vejledt TUR-BT i relation til de prædefinerede effektmål ikke findes. Ansøger har derfor, i overensstemmelse med evalueringsdesignet, sammenlignet HAL-vejledt TUR-BT med hvidt lys. Kun for effektmålet "tilbagefaldsraten" har ansøger foretaget en indirekte sammenligning ifa parvis metaanalyse og NMA.

HAL-vejledt TUR-BT kan medføre relevante reduktioner i risikoen for at opleve 'sygdomsprogression' (GRADE: Lav) og 'tilbagefaldsraten af blærekræft' (GRADE: Meget lav), sammenlignet med hvidt lys. For effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft' identificerede ansøger studier der sammenlignede NBI-vejledt TUR-BT med hvidt lys. En metaanalyse påviste ingen signifikant ændring i dette effektmål sammenlignet med hvidt lys.

Ansøger foretog en indirekte sammenligning af HAL- og NBI-vejledt TUR-BT for effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft', ved brug af en netværks metaanalyse. Resultatet af NMA viste at HAL-vejledt TUR-BT kan medføre en relevant reduktion i risikoen for at opleve tilbagefald sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT. En del af evidensen bag NMA'en har ikke været tilgængelig, hvorfor det ikke har været muligt formelt at vurdere tiltroen jf. GRADE.

Der ses ingen relevante forskelle mellem HAL-vejledt TUR-BT eller NBI-vejledt TUR-BT og hvidt lys på effektmålene 'helbredsrelateret livskvalitet' (GRADE: Moderat) og 'komplikationer' (GRADE: Moderat), dog er data er meget sparsomme. Effekten af HAL-vejledt eller NBI-vejledt TUR-BT på antallet af TUR-BT som patienterne undergår, er ikke belyst i den publicerede litteratur. Effekten af NBI-vejledt TUR-BT på progressionsrisikoen er ikke belyst i den publicerede litteratur.

I supplement til ovenstående betragtninger, bemærker fagudvalget at effekten af HAL-vejledt TUR-BT og NBI-vejledt TUR-BT generelt er usikker, og at datagrundlaget er heterogent. Dette afspejles i at tiltroen til evidensen for mange effektmål er 'lav' til 'meget lav'. Fagudvalget bemærker dog, at effekten af HAL-vejledt TUR-BT er undersøgt i flere kliniske studier end NBI-vejledt TUR-BT, for så vidt angår den prædefinerede PICO.

På baggrund af ovenstående betragtninger konkluderer fagudvalget, at HAL-vejledt TUR-BT for så vidt angår effektmål 'tilbagefaldsraten' kan være bedre end NBI-vejledt TUR-BT, men evidensen er meget usikker. Ydermere kan HAL-vejledt TUR-BT for så vidt angår effektmålet "sygdomsprogression" være bedre end hvidt lys, men evidensen er meget usikker. Effekten af NBI-vejledt TUR-BT for dette effektmål er ikke belyst i litteraturen. For de øvrige effektmål er der ikke vist forskel mellem metoderne, eller effekten er ikke belyst i litteraturen.

7 Patientperspektivet

7.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for Patientperspektivet er baseret på en litteratursøgning, grå litteratur og primær dataindsamling i form af et interview, som præsenteres separat i de følgende afsnit.

7.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Ansøger har ikke beskrevet, hvordan ansøger har foretaget screening af litteraturen til besvarelse af patientperspektivet, herunder heller ikke valg af inklusions- og eksklusionskriterier.

Ansøger beskriver, at der er anvendt i alt ni kilder til besvarelse af patientperspektivet. Da fagudvalget kun har udtaget de dele af ansøgningen, der besvarer evalueringsdesignet, vil det følgende kun beskrive de kilder, der er anvendt i denne del.

Nedenstående Tabel 12 illustrerer det datagrundlag, som ansøger har anvendt til de dele af ansøgningen, som er inddraget i denne rapport:

Tabel 12 – Ansøgers inkluderede litteratur, anvendt til belysning af patientperspektivet (Ansøgning s. 41)

Reference	Type af studie	Formål	År	Karakteristika	Komparator
/data					
Lægemiddelstyrelsen [16]	Produktresumé Hexvix		2022		
Data on file [17]	Interview med dansk urolig	Undersøge konsekvenser af implementering af HAL-vejledt TUR-BT	2024	Kliniker der har anvendt interventionen samt komparator i klinisk praksis	Nuværende klinisk praksis

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier

Fagudvalget bemærker, at ansøgers beskrivelse af litteratursøgningen er mangelfuld. Fagudvalget kan ikke vurdere kvaliteten af litteratursøgningen til besvarelsen af patientperspektivet på baggrund af ansøgningen.

7.1.1.1 Databehandling og analyse

Ansøger har ikke angivet, hvordan materialet er analyseret med henblik på besvarelse af patientperspektivet.

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse

Fagudvalget anerkender, at der ikke er meget litteratur tilgængeligt, der beskriver patientrapporterede data (PROM), hvorfor ansøger med fordel kunne have adspurgt patienterne selv, sygeplejersker der har arbejdet med HAL eller anvendt kvalitative studier.

7.1.2 Interview

Ansøger beskriver i referencelisten, at det inddragede interview (referencenr. 69 i ansøgningen) er med en dansk urolog.

7.1.2.1 Databehandling og analyse

Interviewet er foregået via online sessioner af en times varighed, i alt over fem gange. Interviewet blev transskriberet og fundene fremgår ifølge ansøger af ansøgningen, vedrørende emnerne Patientforløb, Organisationsperspektivet. Det er dog ikke angivet med kilde, hvor i ansøgningen interviewet anvendes, hvorfor det er vanskeligt at vurdere, hvad der er informantens ord.

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse:

Fagudvalget bemærker, at det inkluderede interview er med en kliniker, hvorfor der ikke er tale om et førstehåndsperspektiv af patientens oplevelse i forbindelse med teknologien. Fagudvalget bemærker desuden, at ansøger ikke har angivet hvor i patientperspektivet denne kilde er anvendt. Fagudvalget savner en beskrivelse af, hvilken erfaring informanten har med HAL-vejledt TUR-BT, da det i princippet kunne være en, der ikke har arbejdet med teknologien længe.

7.2 Resultatgennemgang

Jf. evalueringsdesignet, efterspørger fagudvalget en redegørelse for patientens oplevelse af hhv. patientforløbet i forbindelse med behandling med HAL-vejledt TUR-BT samt tilgængeligheden af produktet. De to emner er listet op i nedenstående Tabel 13. Fagudvalget vil efterfølgende vurdere ansøgers besvarelse af de to emner hver for sig.

Tabel 13 – Emner der forventes belyst i forbindelse med patientperspektivet

Emne	Beskrivelse
1. Patientforløb	Ansøger skal beskrive patientforløbet i forbindelse med proceduren fra patienten ankommer til undersøgelsen, herunder hvordan instillation af HAL opleves, til patienten går hjem igen. Ansøger skal beskrive eventuelle efterfølgende ubehag, der skyldes HAL-vejledt TUR-BT.
2. Tilgængelighed	Ansøger bedes beskrive, om der er særlige patientgrupper, der ikke vil være i stand til at få foretaget HAL-vejledt TUR-BT, og om dette kan imødekommes.

Jf. evalueringsdesignet anerkender fagudvalget, at HAL-vejledt TUR-BT ikke er en procedure, der er anvendt af patienten selv, men af klinikerne, og at proceduren heller ikke har indvirkning på patientens dagligdag. Ansøger opfordres til at besvare patientperspektivet efter bedste evne. Ansøgers besvarelse af patientperspektivet er derfor forholdsvis begrænset.

7.2.1 Patientforløb

Ansøger beskriver patientens behandlingsforløb ved en HAL-vejledt TUR-BT procedure sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT:

For Primary Tumours:

Table 14: Patient pathway

Step in pathway with comparator	Change required in pathway with intervention
Patient referred to urologist by GP, typically as a result of haematuria	No change
Urologist books CT urography and performs flexible cystoscopy as outpatient procedure (within 7 days)	No change
If bladder tumours are detected, patient is booked in for a TUR-BT (within 7 days)	No change
Urine tests are performed for UTIs the day of TUR-BT	In addition to this, HAL would be instilled by nurse
TUR-BT is performed by urologist	No change
If muscle invasive disease is detected, patient will be discussed at Multidisciplinary Team and future care plan agreed	No change
Majority of patients are discharged same day	No change

Ansøgningen s. 43

Som det fremgår af ovenstående, er den eneste forskel i patientforløbet, at patienten ved HAL-vejledt TUR-BT får instilleret HAL inden selve indgrebet. Dette foregår ifølge ansøger ofte samtidig med, at der foretages test for urinvejsinfektion. Fagudvalget bemærker dog, at test for urinvejsinfektion i praksis sjældent tages med kateter, men stixes fra en urinprøve, som patienten leverer i en kop. Kateteriseringen er derfor ikke nødvendigvis en procedure, der ville skulle finde sted, hvis patienten skulle have foretaget TUR-BT med NBI.

Ansøger redegør ikke i ansøgningen for, hvordan patienten oplever instillationen af HAL, men beskriver i nedenstående, at proceduren ved HAL-vejledt TUR-BT ikke har nogen indvirkning på patientens dagligdag:

HAL-guided TUR-BT is not a procedure used by the patient itself, but by the clinician, and with the exception of reduced recurrence or progression as a result of the procedure itself, the procedure has no impact on the patient's daily life. With respect to the specifications from the evaluation design, there is little to no difference between the procedures from the patient perspective other than the instillation of HAL itself. HAL is instilled via catheter.

Ansøgningen s. 42

Ansøger har ikke inddraget evidens der undersøger patientens oplevelse af instillationen af HAL. Ovenstående beskrivelse af, at HAL ikke har en indvirkning på patientens dagligdag, er derfor udelukkende ansøgers opfattelse af patientens oplevelse.

7.2.1.1 Oplevet ubehag efter procedure

Ansøger bedes beskrive eventuelle ubehag forbundet med HAL-vejledt TUR-BT, og beskriver følgende:

The insertion of the catheter may cause discomfort, although some patients will have a catheter placed regardless of which procedure is being undertaken, prior to the cystoscopy. The cystoscopy itself is an uncomfortable procedure however there is no difference between NBI and HLA in this case.

Ansøgningen s. 42

I ovenstående beskriver ansøger, at der kan være ubehag forbundet med anlæggelsen af det kateter der anvendes til instillationen af HAL, men at nogle patienter allerede har et kateter anlagt. Selve cystoskopi er ubehagelig for patienten, men dette vil være det samme for HAL- og NBI-vejledt TUR-BT. Fagudvalget tilføjer, at der findes en patientgruppe, der finder kateterisering meget grænseoverskridende.

Ansøger beskriver dernæst generelle oplevelser af ubehag forbundet med cystoskopi, herunder påvirkning af patientens seksuelle funktionsniveau, men da disse oplevelser ikke er relateret til HAL, vil de ikke blive behandlet i denne rapport.

Fagudvalgets vurdering af Patientforløb

Fagudvalget anerkender, at den eneste forskel i patientforløbet ved hhv. behandling med HAL og NBI er selve instillationen af HAL. Fagudvalget savner dog, at ansøger beskriver, hvordan patienten oplever instillationen af HAL, ud fra patientrapporterede data, eksempelvis ud fra patientrapporterede data.

7.2.2 Tilgængelighed

Jf. evalueringsdesignet, bedes ansøger beskrive, om der er særlige patientgrupper, der ikke vil være i stand til at få foretaget HAL-vejledt TUR-BT, og om dette kan imødekommes. Ansøger beskriver følgende:

Patient with known hypersensitivity to the active substance or any excipients should not have HAL (Hexvix) instilled. It should not be used in patients at high risk of bladder inflammation such as after BCG therapy and so prior to use widespread inflammation of the bladder should be excluded by cystoscopy before the product is administered. Inflammation may lead to increased porphyrin build-up and increased risk of local toxicity upon illumination causing false fluorescence [35].

Ansøgningen, s. 43

Ansøger angiver altså, at patienter med kendt overfølsomhed overfor det aktive stof i HAL, eller andre hjælpestoffer, ikke bør få HAL instilleret. Produktet bør heller ikke anvendes til patienter med høj risiko for blærebetændelse, såsom efter BCG-behandling (blæreskylning med BCG-vaccine kan anvendes til behandling af forstadier til kræft i blæren). Inflammation kan føre til øget porphyrinopbygning og øget risiko for lokal toksicitet ved belysning, hvilket kan forårsage falsk fluorescens i blæren. Ansøger beskriver ikke, om disse forhold kan imødekommes på nogen vis.

Fagudvalget bemærker dog, at gruppen af patienter, der får BCG-behandling, grundet forstadier til blærecancer, er særligt relevant ift. TUR-BT, og at denne patientgruppe også ofte vil have blærebetændelse/UVI.

Fagudvalgets vurdering af Tilgængelighed

Fagudvalget bemærker, at ansøgers besvarelse af forhold vedr. tilgængelighed er mangelfuld og savner eksempelvis en uddybning af forholdende vedrørende patienter med fysisk, mental eller psykisk handicap.

Fagudvalget bemærker desuden, at ansøger fraråder brug af HAL til en patientgruppe, der er særligt relevant ifølge danske og europæiske retningslinjer, nemlig patienter med inflammatoriske tilstande i blæren, hvor differentialdiagnosen kan være CIS. Fagudvalget bemærker, at inflammatoriske tilstande i blæren er meget almindelige i den relevante NMIBC-population, pga. alder, komorbiditet, påvirkninger som følge af cancersygdommen eller dennes behandling (f.eks. BCG). Eksklusion af patienter med inflammatoriske forandringer i blæren ville således udelukke en stor del af den relevante population, men fagudvalget bemærker at dette ikke hænger sammen med klinisk praksis.

7.3 Fagudvalgets samlede vurdering

Fagudvalget anerkender, at den eneste patientoplevede forskel på HAL-vejledt TUR-BT og NBI er, at HAL instilleres i blæren en time inden TUR-BT. Fagudvalget bemærker dog, at ansøgers beskrivelse af instillationen, ud fra patientens perspektiv er mangelfuld.

Vedr. tilgængelighed bemærker fagudvalget, at ansøger fraråder brug af HAL til en patientgruppe, der er særligt relevant, dog afviger klinisk praksis (jf. retningslinjer) fra ansøgerens anbefaling.

Opsummerende vurderer fagudvalget, i overensstemmelse med danske retningslinjer, at de fleste patienter vil betragte ubehaget ifm. instillationen af HAL som underordnet, såfremt HAL på sigt kan forebygge tilbagefald og udvikling af blærecancer.

8 Organisatoriske implikationer

8.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for Organisatoriske Implikationer er baseret på litteratursøgning, grå litteratur, primær dataindsamling samt interview, som præsenteres i de følgende afsnit.

8.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Ansøger har ikke beskrevet, hvordan ansøger har foretaget screening af litteraturen til besvarelse af de Organisatoriske implikationer, herunder heller ikke valg af inklusions- og eksklusionskriterier.

Ansøger beskriver, at der er anvendt i alt otte kilder til besvarelse af organisationsperspektivet. Da fagudvalget kun har udtaget de dele af ansøgningen, der besvarer evalueringsdesignet, vil det følgende kun beskrive de kilder, der er anvendt i denne del.

Nedenstående Tabel 14 illustrerer det datagrundlag, som ansøger har anvendt til de dele af ansøgningen, som er inddraget i denne rapport:

Tabel 14 – Ansøgers inkluderede litteratur, anvendt til belysning af organisatoriske implikationer (Ansøgningen s. 44)

Reference	Type af studie	Formål	År	Karakteristika	Komparator
/data					
Data on file [17]	Interview med dansk urolig	Undersøge konsekvenser af implementering af HAL-vejledt TUR-BT	2024	Kliniker der har anvendt interventionen samt komparator i klinisk praksis	Nuværende klinisk praksis
Dansk Blærecancergruppe [7]	Klinisk retningslinje		Oktober 223		
Gravas et al. [46]	Klinisk studie	"Is There a Learning Curve for Photodynamic Diagnosis of Bladder Cancer with Hexaminolevulinate Hydrochloride?"	2012		

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier

Fagudvalget bemærker, at ansøgers beskrivelse af litteratursøgningen er mangelfuld. Fagudvalget kan ikke vurdere kvaliteten af litteratursøgningen til besvarelsen af de Organisatoriske implikationer på baggrund af ansøgningen.

8.1.1.1 Databehandling og analyse

Ansøger har ikke angivet, hvordan materialet er analyseret med henblik på besvarelse af de Organisatoriske implikationer. Vedr. overførbareheden af de inddragede studier skriver ansøger således:

Transferability from research to practice is absolute as the patient populations, use of enhanced visualisation methods and general practice are the same in Denmark as in the studies cited. Also to note, historically, urologists in Denmark fully utilised BLC-guided TUR-BT and its use in practice reflected data generated from the clinical trials. The Danish registry continues to monitor use.

Ansøgningen, s. 47

Ifølge ansøger kan de inddragede studier perspektiveres til dansk kontekst, idet patientpopulationer, udstyr og den generelle kliniske praksis er den samme i Danmark som i de nævnte studier.

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse

Fagudvalget bemærker, at der kun indgår ét studie i de dele af ansøgningen, der er medtaget i rapporten. Da det ikke har været muligt for sekretariatets søgespecialist at fremskaffe dette studie i fulltext, kan fagudvalget ikke vurdere, hvorvidt dette studie kan overføres til dansk kontekst.

8.1.2 Interview

Ansøger beskriver i referencelisten, at det inddragede interview (referencenr. 69 i ansøgningen) er med en dansk urolog. Dette interview er også anvendt til besvarelse af Patientperspektivet, hvorfor der henvises til afsnit 7.1.2 *Interview* for flere informationer herom, samt fagudvalgets vurdering heraf.

Det fremgår ikke af ansøgningen, hvor i organisationsperspektivet dette interview er blevet anvendt, hvorfor fagudvalget ikke kan vurdere validiteten heraf.

8.2 Resultatgennemgang

Som ansøger også gør opmærksom på i ansøgningen s. 47, er det væsentligt at bemærke, at HAL-vejledt TUR-BT ikke er en ny sundhedsteknologi, men har været anvendt og anbefalet i danske kliniske retningslinjer siden 2007 til diagnosticering og behandling af blærecancer. I 2018 blev NBI indført, hvilket medførte et drastisk fald i anvendelsen af HAL. I dag anvendes HAL-vejledt TUR-BT kun i to af landets fem regioner, særligt på to hospitaler, mens de øvrige regioner er gået helt over til NBI.

Jf. evalueringsdesignet ønsker fagudvalget, at ansøger redegør for nedenstående emner vedr. det organisatoriske perspektiv. Emnerne er af rapporteret under to overskrifter; *Fysiske rammer* og *Samspil med personale* og ses i nedenstående Tabel 15.

Tabel 15 – Emner der forventes belyst i forbindelse med de organisatoriske implikationer

Emne	Beskrivelse
Fysiske rammer	
1. Samspil med teknologi	Ansøger bedes beskrive, hvilke teknologier der er påkrævet for, at BLC kan anvendes, og om der kan opstå problemer i forhold til samspil med anvendt software, teknisk udstyr, mv. I denne forbindelse vil det være relevant for ansøger at beskrive, hvorledes disse udfordringer kan imødekommes.
2. Forventet levetid på hardware	Ansøger bedes beskrive, hvad den forventede levetid på BLC-specifikt hardware er, herunder lyskablerne, lyskilder, og optikker til cystoskoperne, i forhold til standardudstyr til hvidt-lys TUR-BT (NBI kræver ikke speciel hardware) Det medtages i betragtningen, at der anvendes autoklave i forbindelse med rengøring af cystoskoper og lyskabler.
Samspil med personale	
3. Personale og tidsforbrug	HAL instilleres i blæren inden proceduren. Ansøger bedes beskrive hvilke faggrupper der forventeligt varetager denne arbejdsgang og tidsforbruget forbundet hermed, samt eventuelle andre faktorer, der kan have betydning for personalets tidsforbrug i forbindelse med proceduren.
4. Kvalifikationer	Ansøger skal beskrive, om anvendelse af teknologien kræver særlige kvalifikationer (viden eller færdigheder) ved personale, der udfører HAL-vejledt TUR-BT, som forventeligt ikke er nødvendige, hvis der anvendes NBI, eksempelvis i forbindelse med instillation af HAL eller under udførelsen af TUR-BT.
5. Oplæring af personale	Ansøger bedes beskrive, hvilke kompetencer, personalet bør besidde for at kunne anvende HAL-vejledt TUR-BT, herunder også, om der er behov for eventuelt kompetenceløft blandt sundhedspersonale. Ansøger skal beskrive, hvordan en eventuel oplæring i brugen af HAL-vejledt TUR-BT forventes gennemført, f.eks. om denne varetages af leverandør eller lignende. Ansøger skal beskrive eventuel kompetenceudvikling i forbindelse med anvendelsen af HAL-vejledt TUR-BT, hvor dette er relevant. Herunder skal ansøger beskrive, om det er forventeligt, at brugere (sundhedspersonale) vil have en tidsperiode, hvori man ikke kan få det fulde/forventede udbytte af interventionen. Her bør ansøger estimere, hvor lang tid eller hvor meget anvendelse denne læringskurve strækker sig over. Ansøger bedes sammenligne oplæringsperioden af personalet for HAL-vejledt TUR-BT med oplæringsperioden for NBI.

8.2.1 Fysiske rammer

I nedenstående afsnit redegøres der for ansøgers besvarelse af de forhold der vedrører *Samspil med teknologi* og *Forventet levetid på hardware*.

8.2.1.1 Samspil med teknologi

Jf. evalueringsdesignet bedes ansøger beskrive, hvilke teknologier der er påkrævet for, at HAL kan anvendes, og om der kan opstå problemer ift. samspillet med software, teknisk udstyr mv. samt hvordan dette kan imødekommes. Ansøgers besvarelse ses herunder.

The equipment required for this procedure - regardless of whether HAL or NBI is used - involves a processor, a light source, a camera head, a light cable and a cystoscope. A button on the camera head allows to switch between BLC and WLC or NBI and WLC. For HAL/BLC there are three manufacturers of this equipment: Karl Storz, Olympus and Richard Wolf.

A switch on the camera head allows for urologists to visualise the bladder under WL with BL enabled via a switch. Although some centres report that equipment is interchangeable and is used as such, the Manufacturers do not recommend nor guarantee equipment when used in this way. Some hospitals in Denmark are already equipped with HAL-enabled equipment but most are not.

Ansøgningen s. 44

Det hardware som er påkrævet for at kunne foretage HAL-vejledt TUR-BT er ifølge ansøger en søjle med lyskabel og lyskilde med blåt og hvidt lys til cystoskopet og et kamerahoved. På kamerahovedet kan der skiftes mellem hvidt og blåt lys eller NBI og hvidt lys. Der er tre leverandører af udstyr med blåt lys; Karl Storz, Olympus og Richard Wolf. Ift. NBI er det kun Olympus der leverer denne type kabler. Fabrikkerne anbefaler ikke at udskifte dele af udstyret ved behov, selvom det flere steder er praksis.

If. Software til udstyret beskriver ansøger følgende:

All enhanced visualisation methods require a processor housing the light source. Software for this is provided and updated by the manufacturer. In the case of NBI, most hospitals are already equipped with an Olympus processor.

Ansøgningen s. 45

Ansøger beskriver ikke, om der kan forekomme problemer ift. samspillet mellem det tekniske udstyr, men beskriver følgende: "HAL/BLC requires specialized equipment and, in some hospitals, or clinics, this may not be compatible with existing systems currently in use" (Ansøgningen s. 46). Fordi mange hospitaler har erstattet HAL-vejledt TUR-BT med NBI, vil det kræve, at disse hospitaler genanskaffer HAL-kompatibelt udstyr med blåt lys, for at kunne foretage proceduren.

8.2.1.2 Forventet levetid på hardware

Jf. evalueringsdesignet bedes ansøger beskrive levetiden på BLC-specifikt hardware, herunder lyskabler, lyskilder og optikker, samt rengøring heraf. Ansøger beskriver således:

Light cables and optics do have a limited lifespan regardless of whether these are for WLC, HAL or NBI. Anecdotal information suggests cables can be used for 2+ years - the optics even longer - however this would need to be validated with the manufacturer. In the case of the light source, this is the same light source whether used for WLC or HAL/BLC, so there is no difference.

Ansøgningen s. 45

Ansøger beskriver en levetid på lyskablerne på +2 år, men denne information er ifølge ansøger ikke valideret ved producenten. Fagudvalget bemærker, at lyskablerne til BLC ikke direkte går i stykker, men mister lysstyrke med tiden, hvilket løbende og tiltagende påvirker kvaliteten af undersøgelsesresultaterne i lyskablets levetid. Fagudvalget vurderer derfor, at den af ansøger anslåede levetid på +2 år er yderst urealistisk. Fagudvalget vurderer, at kablerne til HAL-vejledt TUR-BT holder mellem 6 måneder og 1 år, hvilket er kortere tid, end kablerne, der anvendes til NBI og hvidt lys. Dernæst bemærker fagudvalget, at ansøger angiver, at der ikke skal anvendes en særlig lyskilde til HAL-vejledt TUR-BT og påpeger, at HAL-vejledt TUR-BT netop kræver en kraftigere pære med blåt lys, som med tiden vil brænde ud og effekten forringes. Dette gør sig ikke gældende for lyskilden til NBI.

Vedr. Levetiden på software skriver ansøger, at producenterne af processorerne ikke beskriver levetiden af deres produkter ifølge deres hjemmesider.

Ift. rengøring af udstyret, kan det nyeste udstyr til HAL rengøres ved almindelige steriliseringsmetoder såsom autoklave, idet de ikke længere består af væskefyldte kabler. De tidligere kabler, som er væskefyldte, kan ikke autoklaves, men steriliseres i stedet ved andre metoder, herunder ethylenoxidopløsninger. Disse rengøringsmetoder adskiller sig ikke fra NBI-udstyr:

The equipment is re-usable, with autoclaves used to clean cystoscopes and some light cables. Fluid-filled light cables cannot be autoclaved, instead they are soaked for short periods in sterilising solutions. Novel BL-equipment do not use fluid-filled light cables anymore.

Ansøgningen s. 45

Autoclaves are already used to clean cystoscopes and some light cables. Fluid filled light cables cannot be autoclaved but instead are sterilised using other methods including ethylene oxide solutions. As this is already the case with NBI equipment, we do not anticipate any changes to this process if HAL is re-introduced. Furthermore, the latest HAL-enabled equipment are not based on fluid filled light cables anymore, and common sterilisation methods can be used according to WLC-light cables.

Ansøgningen s. 45

Fagudvalgets vurdering af Fysiske rammer

Fagudvalget bemærker at ansøgers beskrivelse af de fysiske rammer vedr. anvendelsen af HAL sammenlignet med NBI er mangelfuld.

Fagudvalget anerkender, at ansøger ikke nødvendigvis har detaljeret kendskab til HAL-relateret udstyr, der markedsføres af forskellige konkurrerende producenter. Fagudvalget bemærker dog, at man måtte forudsætte et samarbejde mellem ansøger og producenterne af det nødvendige udstyr, hvorigennem information til ansøgningen måtte kunne tilvejebringes.

Fagudvalget bemærker at genindførslen af HAL-vejledt TUR-BT for mange hospitaler vil være forbundet med anskaffelsen af nyt udstyr, idet de ikke længere er i besiddelse af udstyr til blåt lys.

Fagudvalget vurderer herudover, at især de lyskabler der anvendes til HAL-vejledt TUR-BT med aktuel teknologisk stand har en kortere levetid end anført af ansøger, og således resulterer i øgede faste udgifter eller reduceret kvalitet af procedurerne.

8.2.2 Samspil med personale

I nedenstående afsnit redegøres der for ansøgers besvarelse af de forhold der vedrører *Personale og tidsforbrug, Kvalifikationer og Oplæring og personale*.

8.2.2.1 Personale og tidsforbrug

Den væsentlige proceduremæssige forskel på HAL og NBI er, at HAL kræver instillation af HAL i blæren minimum en time inden TUR-BT. NBI kræver ikke forberedelse inden TUR-BT.

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger beskrive, hvilke faggrupper der forventeligt varetager instillation af HAL i blæren, tidsforbruget forbundet hermed samt eventuelle andre faktorer, der kan have betydning for personalets tidsforbrug. Ansøger beskriver følgende:

HAL is instilled into the bladder before the procedure. Nursing staff or nursing assistants will perform this, which takes place at least one hour before the TUR-BT. The instillation itself is a straightforward procedure performed by single-use catheterisation of the bladder and instillation of Hexvix into the bladder and is typically undertaken at the same time as urine tests are performed for Urinary Tract Infections.

Ansøgning s. 45

Det vil forventeligt være sygeplejersker eller social- og sundhedsassistenter der udfører instillationen af HAL i blæren. Instillationen foretages mindst en time inden TUR-BT. Ansøger har ikke beskrevet, hvor lang tid selve instillationen forventes at vare.

8.2.2.2 Kvalifikationer

Jf. evalueringsdesignet, skal ansøger beskrive, om HAL kræver særlige kvalifikationer, herunder viden eller færdigheder, hos det personale, der udfører HAL, som forventeligt ikke er nødvendige ved NBI, eksempelvis i forbindelse med instillation af HAL i blæren.

Ansøger beskriver på s. 46 i ansøgningen, at TUR-BT-proceduren varetages af urologer, varierende fra uddannelseslæger til specialiserede kirurger, afhængig af hospitalet. Ansøger beskriver ikke, om HAL kræver særlige kvalifikationer fra dette personale, sammenlignet med NBI.

8.2.2.3 Oplæring og personale

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger beskrive, hvilke kompetencer det sundhedsfaglige personale bør besidde for at kunne anvende HAL, og om der er behov for eventuelle kompetenceløft. Dernæst skal ansøger beskrive, hvordan en eventuel oplæring vil foregå. I forbindelse med oplæringsperioden skal ansøger beskrive, om der under kompetenceudviklingsperioden vil være en tidsperiode, hvor det sundhedsprofessionelle personale i oplæring ikke har det forventede udbytte af interventionen, og hvor lang tid denne læringskurve strækker sig over. Oplæringsperioden for HAL bør sammenlignes med oplæringsperioden for NBI.

Om oplæringen skriver ansøger således:

NBI requires special training (typically provided by the manufacturer) in order for it to be used correctly. HAL-guided TUR-BT also requires training (typically provided by Photocure, the applicant). As with most procedures, there is a learning curve which again like NBI, is considered to be in the region of 20 procedures [94]. Anecdotal information obtained from physicians suggest this is the same with NBI.

Ansøgningen s. 45

Training in the use of BLC is important. There is a learning curve when using HAL/BLC, with studies reporting as many as 20 procedures [94]. Equipment manufacturers and Photocure field teams are able to support with this in addition to peer-supported procedure training as required.

Ansøgningen s. 47

I ovenstående angiver ansøger, at der forventeligt vil være en læringskurve på omkring 20 udførte procedurer i forbindelse med oplæringen i HAL-vejledt TUR-BT. Det formodes, at denne beskrivelse dækker over den lægefaglige læringskurve, og ikke over oplæring i installation af HAL, som varetages af sygeplejersker eller assistenter. Ydermere angiver ansøger, at firmaet selv (Photocure), vil bistå oplæringen i brugen af HAL, men beskriver ikke hvordan denne oplæring foregår, eller tidsforbruget hermed.

Fagudvalgets vurdering af Samspil med personale

Ift. personale og tidsforbrug bemærker fagudvalget, at hos immobiliserede patienter må det forventes, at det kan være tidskrævende at instillere HAL inden proceduren, hvorfor der skal sættes længere tid af til denne patientgruppe.

Fagudvalget bemærker, at patienter der skal have foretaget en HAL-vejledt TUR-BT ikke kan være nr. 1 på dagens operationsliste, da HAL skal instilleres først.

Ansøger angiver, at der forventes en læringskurve på 20 udførte procedurer for, at klinikerne har den tilstrækkelige erfaring i at identificere blæretumorer ved hjælp af blåt lys. I den kilde ansøger anvender til at begrunde dette svar med, angives det i studiets abstract, at efter 30 udførte procedurer har klinikerne opnået "excellent agreement". Fagudvalget anerkender dette resultat med det forbehold, at 30 udførte procedurer kun er nok oplæring, hvis der rent faktisk også er tumorer at se på de 30 cases. Ansøger beskriver heller ikke, at proceduren også kræver oplæring af OP-personalet til autoklavering af lyskablerne.

Fagudvalget bemærker, at ansøger ikke sammenligner denne læringskurve med NBI, eller beskriver, hvordan oplæringen vil foregå. Fagudvalget vurderer, at oplæringen for det kliniske personale både bør ske ift. HAL-vejledt TUR-BT og NBI, og vil kræve det samme antal udførte procedurer, før klinikerne har opnået et tilstrækkeligt kompetenceniveau.

8.2.3 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

De afsnit fra ansøgningen, der er anvendt i denne rapport, er baseret på et klinisk studie af Gravas et al. 2012. Da det ikke har været muligt for sekretariatets søgespecialist at fremskaffe artiklen af Gravas et al. Som fulltext, er der ikke lavet en evidenskvalitetsvurdering heraf. Gravas et al. er af ansøger anvendt til at angive, at der er en læringskurve på 20 udførte procedurer, i forbindelse med oplæringen i HAL-vejledt TUR-BT.

8.3 Fagudvalgets samlede vurdering

Fagudvalget anerkender, at HAL-vejledt TUR-BT er en procedure, som tidligere har været veletableret i Danmark, men gradvist er blevet erstattet af NBI flere og flere steder. Fagudvalget vurderer, at oplæringen af personalet i instillation af HAL og udførelse af HAL-vejledt TUR-BT ikke vil være en udfordring. Fagudvalget vurderer endvidere, at der er en oplæringskurve for operatørerne til opnåelse af optimale resultater, men at denne er sammenlignelig for både NBI- og HAL-vejledt TUR-BT. Fagudvalget vurderer, at de største udfordringer ift. de organisatoriske implikationer findes i, at sygeplejerskerne skal bruge ekstra tid til instillation af HAL inden proceduren. Er der tale om handicappede patienter, kan dette være særligt tidskrævende. Dernæst ser fagudvalget en udfordring i, at der skal bruges specielt udstyr til HAL-vejledt TUR-BT, som ydermere delvist løbende skal udskiftes for opretholdelse af høj kvalitet af procedurerne. NBI-vejledt TUR-BT har ikke disse udfordringer (med undtagelse af et fast installeret optisk filter i lyskilden).

9 Sundhedsøkonomi

9.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for perspektivet vedrørende Sundhedsøkonomi er baseret på studier med epidemiologisk data, kliniske metaanalyser, data vedrørende livskvalitet samt danske omkostningsdata, som præsenteres i de følgende afsnit.

9.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Ansøger har screenet for sundhedsøkonomiske studier, som beskrevet i afsnit 5, og beskriver yderlig nedenfor grundlaget for ekskludering af alle 7 fundne studier.

Literature searches identified seven potentially relevant published economic analyses assessing the impact of different imaging strategies used alongside TUR-BT [6, 79, 96-100]. Three were cost-utility analyses, one was a cost-benefit analysis and three were pure cost analyses. All of the identified models compared the use of BLC-assisted TUR-BT vs standard WLC-assisted TUR-BT – none included an assessment of NBI-assisted TUR-BT. Equally, there were no analyses carried out from a Danish perspective. The model structure that we used was developed de novo, without reference to previously published models, as none of the published structures met the requirements of the DTC's evaluation design. For these reasons, all were excluded from further consideration. For the sake of transparency, a summary of the excluded studies is included in Table 35 (Annex 11.5).

Ansøgning side 48

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier

In- og eksklusionskriterier for den sundhedsøkonomiske søgning og yderligere argumentation er mangelfulde. Fagudvalget betvivler dog ikke, at der ikke findes sundhedsøkonomiske studier, der kan overføres direkte til det pågældende evalueringsdesign i en dansk kontekst.

9.2 Sundhedsøkonomisk analyse og model

Ansøger har indsendt en *cost-utility* analyse (CUA), der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (*quality-adjusted life years*; QALY) ved behandling med HAL-vejledt TUR-BT sammenlignet med NBI til patienter med blærekræft. Dette er i overensstemmelse med evalueringsdesignet.

9.2.1 Analyseperspektiv

Ansøger har udarbejdet de sundhedsøkonomiske analyser med et begrænset samfundsperspektiv med en 50 års tidshorisont, hvilket i praksis er en livstidshorisont for patientpopulationen og derfor i overensstemmelse med evalueringsdesignet. Omkostningerne og effekterne (QALY) er diskonteret med 3,5% i overensstemmelse med Finansministeriets diskonteringsrente og det tidligere Behandlingsråds metodevejledning. Ansøger baserer de sundhedsøkonomiske analyser på en semi-markov model med trackere.

Fagudvalgets vurdering af analyseperspektiv

Fagudvalget bemærker, at ansøger har udført de sundhedsøkonomiske analyser i overensstemmelse med specifikationerne i evalueringsdesignet.

9.2.2 Population

Populationen er defineret i PICO, som voksne patienter (≥ 18) med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft. De kliniske inputs i den sundhedsøkonomiske model, der har relation til populationen er nærmere beskrevet i afsnit 9.2.5.

Fagudvalgets vurdering af ansøgers valgte population

Fagudvalget accepterer ansøgers population.

9.2.3 Intervention og komparator(er)

I overensstemmelse med evalueringsdesignet sammenligner ansøger HAL-vejledt TUR-BT med NBI-vejledt.

Fagudvalgets vurdering af ansøgers valgte population, intervention og komparator(er)

Fagudvalget accepterer ansøgers intervention og komparator.

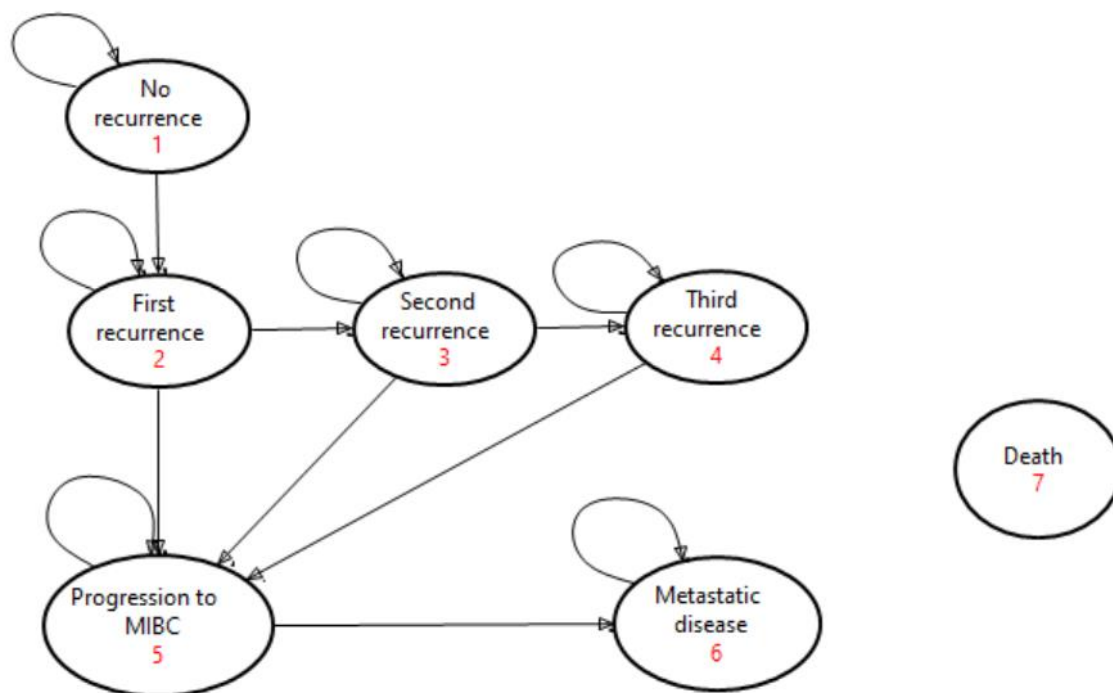
9.2.4 Model og tidshorisont

Ansøger har gennemført analyserne som en semi-Markov-model, med seks sundhedstilstande og en absorberende dødstilstand. De fem første tilstande ("Ingen tilbagefald", "Første tilbagefald", "Andet tilbagefald", "Tredje tilbagefald" og "Progression til MIBC") afspejler de ønskede udfald fra evalueringsdesignet. "Metastatisk sygdom" og "Død" har ansøger medtaget for modellens struktur og kliniske relevans, selvom de ifølge ansøger, ikke forventes at variere mellem interventionsgrupperne. Ansøger beskriver at overgange mellem sundhedstilstande blev beregnet i to trin, grundet manglende direkte sammenlignelige data. Det betyder at modellens grundstruktur baseres på tid-til-hændelse-analyser fra patienter behandlet med konventionel WLC-vejledt TUR-BT ved hjælp af langvarige epidemiologiske data (se afsnit 8.2.5.1 i ansøgning). Dernæst blev effekten af HAL- og NBI-vejledt TUR-BT integreret i modellen ved hjælp af hazard ratios fra meta-analyser af kliniske forsøg (se afsnit 8.2.5.2 i ansøgning). Overgangene varierer over tid og bygger på data fra overlevelseskurver (se afsnit 8.2.5.4 i ansøgning). Ansøger anvender en tidshorisont på 50 år svarende til en livstidshorisont og en cykluslængde på 1 måned. Cykluslængden var 1 måned for at fange en høj grad af detaljer i de varierende opfølgings- og monitoreringsprotokoller, der er defineret i de kliniske retningslinjer udstedt af Danske Multidisciplinære Cancer Grupper [7]. Da cykluslængden er så kort, blev det af ansøger ikke anset nødvendigt at anvende halvcyklus-korrigerende på de påløbne omkostninger og nytteværdier. Ansøger har i bilag yderlig uddybet valget af model struktur:

The evidence base for NBI-guided TUR-BT is extremely limited, with no published RCTs following up patients for more than 12 months. Although longer follow-up (up to 55 months) is available for one RCT in HAL-guided TUR-BT [19], there remains insufficient data to allow a meaningful long-term projection of outcomes for both treatments to be evaluated. The strategy

adopted, therefore, was to take 10–15-year clinical outcomes data for WLC-guided TUR-BT [102–104] and use these to create a state transition backbone for the model, referencing the six primary health states. Given that RCTs exist that compare both HAL-guided TUR-BT and WLC-TUR-BT from the perspective of time to first recurrence, we were able to extract data from these studies and carry out two parallel meta-analyses that provided estimates of the hazard ratios for each treatment option. These HRs could then be applied to the core WLC-TUR-BT recurrence curves, in order to model the impact of each on the baseline transition from recurrence-free to the point of first recurrence. For the base case, the other three survival curves were used in the unmodified state, using the assumption that progression, metastasis and death would be uninfluenced by the technology used for the initial TUR-BT.

Ansøgning side 123



9.2.5 Kliniske input parametre

Ansøger angiver epidemiologisk og klinisk input parametre i nedenstående tabeller. Studierne giver modelinputs angående sandsynligheder for tilbagefald, progression, metastasefri overlevelse og generel overlevelse svarende til modelstrukturen.

Epidemiologiske data:

Ansøger beskriver at der findes relativt få datakilder, der dokumenterer langsigtede overlevelseskurver for kritiske udfald i NMIBC. Da evalueringsdesignet ønsker at se en livstidshorisont, og da der er usikkerheder forbundet med ekstrapolering af overlevelseskurver, forsøgte ansøger at identificere kilder, der minimerede behovet for at estimere tidlige udfald. På denne baggrund blev tre studier valgt, som leverede overlevelsesdata over 10–15 år efter diagnose [47–49].

For tilbagefald og progression blev Kaplan-Meier-overlevelseskurver op til 10 års opfølgning udtrukket fra en 2014-undersøgelse af 1.892 patienter fra Danmark, Holland og Spanien [47]. Det var ansøgers hensigt at bruge danske data, men da disse studier omfattede en udvalgt gruppe af højrisikopatienter, blev hollandske data valgt i stedet, da de repræsenterede en mere typisk patientgruppe (639 patienter)[47]. Alle blev behandlet med konventionel WLC-vejledt TUR-BT, hvilket gav et neutralt sammenligningsgrundlag. Studiets primære fokus var på risikostratificering, hvilket resulterede

i separate Kaplan-Meier-kurver for tre risikogrupper. Da der var utilstrækkelige data for HAL og NBI, blev hazard-tabeller anvendt for en samlet vurdering af overlevelseshazarden.

For metastasefri overlevelse fandt ansøger få relevante data i litteraturen. De fleste studier omhandlede MIBC, og kun ét retrospektivt studie af 434 NMIBC-patienter fra to japanske hospitaler kunne identificeres [48]. På trods af dette vurderede ansøger at progression til metastatisk sygdom ikke var en afgørende faktor, hvilket blev bekræftet i følsomhedsanalyserne. Derfor blev de japanske data accepteret. Overlevelseshazardkurverne var opdelt efter tilstedeværelsen af kronisk nyresygdom, og igen blev hazard-tabeller brugt til at samle kurverne.

De samlede mortalitetsdata blev af ansøger udtrukket fra en stor amerikansk database med cirka 98.000 NMIBC-patienter diagnosticeret mellem 2004 og 2014 [49]. Overlevelseshazardkurver var tilgængelige for forskellige tumortyper, og den valgte kurve repræsenterede patienter med højrisiko Ta eller lavrisiko T1 tumorer, da dette lå midt i de tilgængelige overlevelseshazardkurver.

Variable	Study period (Maximum follow-up)	Median value (IQR); % with outcome at 10 years	Reference	Probability distribution
Cumulative recurrence probability ¹	120 months	Low risk: 51 months; (16-NR) 58.3% at 10 years Intermediate risk: 30 months (9-NR) 67.5% at 10 years High risk: 28 months (9-NR) 71.2% at 10 years	[102]	PERT ²
Cumulative progression probability ³	120 months	Low risk: median NR. 11.1% at 10 years Intermediate risk: median NR 20.4% at 10 years High risk: median NR 45.6% at 10 years	[102]	PERT ²
Metastasis-free survival	140 months	Low risk (no CKD) NR 2.5% at 10 years High risk (CKD) 24.6% at 10 years	[103]	PERT ²
Overall survival	190 months	Median: 108 months (57-NR) 53% at 10 years Both data points for Ta high grade/T1 low grade	[104]	PERT ²

Data fra kliniske forsøg:

Den systematisk litteraturgennemgang identificerede 9 randomiserede studier af HAL-guidet TUR-BT vs. WLC-guidet TUR-BT med tilbagefaldsdata og en opfølgning på 12-55 måneder [24,26,27,29–32,37,38]. Af disse indeholdt 8 studier tilstrækkelige data til at beregne tid til tilbagefald. For NBI-guidet TUR-BT opfyldte kun to studier søgekriterierne, begge med en opfølgning på 12 måneder [34,35], mens to andre var potentielt egnede, men havde begrænsede data [50,51].

For sygdomsprogression var der fire studier med data for HAL-guidet TUR-BT, men ingen for NBI-guidet TUR-BT, da RCT-studierne havde kort opfølgningstid [27,29,37,38]. For at undgå bias fra arbitrært udvalgte studier blev parrede meta-analyser anvendt. En gennemgang af 16 meta-analyser viste, at ingen opfyldte kravene for tid til tilbagefald, mens én kunne anvendes til progression. Derfor udførte ansøger en ny meta-analyse for tilbagefaldsdata, og denne blev anvendt til de relative effektestimater i den sundhedsøkonomiske model.

For NBI-guidet TUR-BT viste ingen af de tre meta-analyser en signifikant forskel i tilbagefald sammenlignet med WLC-TUR-BT. Dog blev det af ansøger antaget, at NBI-guidet TUR-BT havde en

fordel, og HR=0,74 fra de to høj kvalitetsstudier blev valgt som base case, mens alternative estimer blev undersøgt i scenarieanalyserne.

For sygdomsprogression var der ingen evidens for, at NBI-guidet TUR-BT reducerede risikoen, så ansøgers model antager ingen effekt. For HAL-guidet TUR-BT viste analysen en signifikant forbedring i progressionsfri overlevelse (HR=0,69), men det er ifølge ansøger uklart, om denne effekt er uafhængig af den forsinkede tid til tilbagefald [27,29,37,38]. Da progression til MIBC næsten altid sker efter mindst ét tilbagefald, blev det af ansøger antaget, at forsinkelse af tilbagefald indirekte forsinkede progression. Derfor blev det i base case antaget, at HAL-guidet TUR-BT ikke havde en direkte effekt på progression, mens en scenarieanalyse undersøgte den modsatte antagelse.

Variable	Comparison	Study period	Mean value, HR (95%CI) Random effects	Reference	Probability distribution
Disease recurrence	HAL-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT	Up to 55 months	HR: 0.63 (0.49 – 0.82) P = 0.001	[2-4,6,7,9,10,19,76,77]	Log normal
Disease recurrence	NBI-GUIDED TUR-BT vs WLC-TUR-BT ¹	1 year	HR: 0.74 (0.42 – 1.32) P = 0.308	[11,12]	Log normal
	NBI-GUIDED TUR-BT vs WLC-TUR-BT ²	1 year	HR: 0.77 (0.51 – 1.18) P = 0.235	[11-13]	Log normal
	NBI-GUIDED TUR-BT vs WLC-TUR-BT ³	1 year	HR: 0.67 (0.42 – 1.06) P = 0.084	[11-14]	Log normal
Disease progression	HAL-guided TUR-BT vs WLC-TUR-BT	Up to 55 months	HR: 0.69 (0.48 – 0.98) P = 0.04	[2,3,10,19]	Log normal
Disease progression	NBI-GUIDED TUR-BT vs WLC-TUR-BT	No studies with NBI-GUIDED TUR-BT identified for this outcome			

Notes:

1. Analysis based on two high quality studies [11,12]
2. Analysis as for option 1 but including study with recurrence analysis for 37% of randomised patients [13]
3. Analysis as for option 2 but including study only published as abstract [14]

9.2.6 Transformer af data

Der er to centrale transformationsprocesser i denne model. Den første omhandler brugen af meta-analyse til at estimere hazard ratios for de to relevante teknologier (beskrevet i Klinisk effekt og sikkerhed), mens den anden beskriver anvendelsen af hazard-funktioner til at integrere overlevelsesdata i modellen.

Anvendelse af hazard-funktioner til at integrere overlevelsesdata i modellen beskriver af ansøger således:

1: Published Kaplan-Meier curves were digitised using a software application (PlotDigitizer v3.3.9; <https://plotdigitizer.com>) in order to convert the graphical representation into a data table.

2: Where necessary, data for time to event curves were inverted to generate event-free survival tables.

3. Using the built-in Hazards module in TreeAge Pro 2024, each survival table was used to generate a hazard curve. A graphical interface within the programme allows hazard function smoothing to be carried out, in order to yield a usable hazard table. The hazard rate is the

negative natural logarithm of the survival rate, differentiated over time. It has the very useful attribute of being amenable to simple arithmetic manipulation, unlike the source survival data: an attribute which was exploited in the next steps.

4. The hazard tables for each risk group were used to calculate a single weighted mean table, based on the proportion of patients in each risk group in the study from which the survival curves were taken. Undertaking this process yielded four individual hazard tables (recurrence, progression, metastasis and death), which could then be applied to a mixed-risk population.

5. These aggregated tables were then extrapolated to capture the lifetime perspective (section 8.2.5.6)

6. For each treatment arm, the hazard ratios described in paragraph 8.2.5.2 were used to transform the WLC-TUR-BT hazard tables, into specific tables for the two technologies under consideration. This process was applied to recurrence tables for both technologies and to the progression table for a scenario analysis of the potential impact of HAL-guided TUR-BT on progression. For all other outcomes, the unaltered WLC-guided TUR-BT hazard tables were used.

7. Finally, transition probabilities in the model were derived by converting time-specific data in the hazard tables into probabilities, using the built-in RateToProb function, which applies the following function to the relevant hazard values: $TP = 1 - e^{-\text{hazard} \times \text{time}}$. Event trackers within the model ensure that the appropriate hazard value is chosen in each cycle.

Ansøgning s.56-57

9.2.7 Ekstrapolering af overlevelse, progressionsfri overlevelser og tilbagefald

Data for alle fire relevante helbredstilstande er baseret på langsigtede overlevelsesdata, der strækker sig over en periode på 120-190 måneder (Ansøgning s.57). For at indfange den, i evalueringsdesignet, specificerede livstidshorisont blev disse overlevelsesdata ekstrapoleret til 600 måneder. Ansøger har anvendt en "hazard table approach" til at estimere langsigtede prognoser. Ansøger har vurderet og fundet de hazard-funktioner, der matcher Kaplan-Meier-kurver fra de kliniske studier. Disse funktioner anvendes derefter til at ekstrapolere overlevelsesdata over en livstidshorisont. Traditionelt bruges parametriske modeller som Gompertz, Weibull og lognormal, men ansøger argumenterer for, at deres metode er mere fleksibel og klinisk plausibel. Ansøger sikrer, at deres simulerede kurver både stemmer overens med de oprindelige data og giver realistiske langsigtede estimater. De udfører også scenarieanalyser med alternative ekstrapolationsmetoder for at validere resultaterne. Ifølge ansøger gør deres metode det muligt at modellere risici og sandsynligheder for sygdomsforløb.

we have already developed and assessed hazard functions to match the original Kaplan-Meier curves. Introducing an alternative estimation approach at this stage would be counterintuitive – it is therefore entirely appropriate that the same methodology be adopted for extrapolation out to the lifetime horizon. As a separate scenario analysis, we have also carried out the extrapolation using a traditional parametric curve fitting approach (see section 11.8.2). For some cases the extension of the hazard function is very straightforward and requires little effort to achieve. If we look at the blended recurrence curves used in the previous section, it is clear that the hazard associated with a first recurrence past ten years, whilst unlikely to be zero, is likely to be extremely small. The hazard beyond the 10 year time point is therefore close to zero (bottom axes), which yields a clinically plausible lifetime survival curve (top axes)

Ansøgning bilag 11.8.1

Fagudvalgets vurdering af modelstruktur, data og ekstrapolering

Ekstrapolering

Sekretariatet har gjort ansøger opmærksom på, at den metode der er anvendt til ekstrapolering, ikke er den der beskrives i metodevejledningerne, derfor er ansøger i valideringsprocessen blevet bedt om at fremvise resultater med en parametrisk metode. Ansøger efterkommer dette og viser resultaterne i følsomhedsanalyserne. Sekretariatet har ligeledes undersøgt andre distributioner, men medgiver at LogNormal som ansøger anvender er passende.

9.2.8 Effekt

Ansøger anvender som angivet i evalueringsdesignet QALY som effektmål. Argumentation for effektmålet uddybes af ansøger her:

In patients whose disease progresses to MIBC or metastatic disease, the effect is substantially greater, given the more physically and psychologically impactful nature of the management strategies (cystectomy, radiotherapy, chemotherapy). There is a clear trend towards deterioration in quality of life as patients advance through the stages of the disease, over and above any impact purely associated with ageing [106].

Given that the primary drivers of deteriorating quality of life are treatment-related, any approach that can delay transition from a less severely to a more severely affected health state may be expected to yield quality of life gains.

Ansøgning s. 58

Ansøger fandt i den systematiske litteratursøgning ingen RCT-studier, der anvendte QALY på en måde der, af ansøger, blev fundet passende for modellen, hvorfor ansøger har søgt efter anden litteratur. Ansøger fandt flere studier [52–54], men de fleste fokuserede ifølge ansøger på subgrupper med alvorlig sygdom, og anvendte ikke et generisk værktøj til at udlede livskvaliteten. Alle studier med undtagelse af ét, blev derfor, af ansøger, ekskluderet.

We identified one study that met with our first two criteria, in that it used a generic TTO methodology to elicit utilities, with all aspects of the pathway of disease being documented within the same elicitation study [113 (suppl table 1)]. Unfortunately, it was a UK rather than Danish perspective. Additionally, it was based on a high risk NMIBC population undergoing treatment with BCG, rather than an all-risks population. However, despite these limitations it offered the most reliable set of utility estimates that we could identify from the literature and in consequence we chose it to populate all stages of the model. We chose to use median rather than mean values as the point estimate within the model, as the results were significantly skewed, resulting in potentially unrepresentatively low values for the mean utilities.

Ansøger anvender derved effektestimater fra Cooper et al., 2023 [55].

Tabel 16 Effektestimater

Ref.	Patient population	Year of publication	Population size, number	Instrument applied to estimate preferences	Weights applied (value)	Statistical treatment
[113]	General public (TTO study)	2023	202	Disease state vignettes + time trade off analysis	See table 44	Time trade off analysis scaled to EQ-5D utility valuations

Table 44: Utility results from Cooper et al [113]

Utility scores	No high grade recurrence	High grade recurrence	>1 year post cystectomy	MIBC with metastases	First year post cystectomy (men)	First year post cystectomy (women)
Minimum	0.175					
Lower quartile	0.675	0.475	0.425	0.125	-0.042	0.104
Median	0.825	0.625	0.675	0.375	0.375	0.458
Mean	0.781	0.586	0.572	0.283	0.249	0.334
Upper quartile	0.925	0.775	0.825	0.600	0.625	0.708
Maximum	0.975	0.975	0.975	0.975	0.958	0.958

Fagudvalgets vurdering af effektestimater

Fagudvalget bemærker, at der ikke er sammenhæng mellem det effektstudie omhandlende QALY, der er anvendt i Klinisk effekt og sikkerhed og Sundhedsøkonomi [24,55]. Ydermere gør fagudvalget opmærksom på, at Cooper et al., 2023 [55] afrapporterer data vedrørende livskvalitet i en højrisiko grupper med NIMBC og ikke alle risikogrupper. Der er ikke ellers anvendt data på subgruppe niveau. Fagudvalget bemærker også at der er væsentlig forskel mellem de to studiers fund, hvor ansøgers model resulter i højere utility værdier end Heer et al., 2022 [24]. På trods af dette, vurderer fagudvalget at det over en livstid er små forskelle.

9.2.9 Omkostningselementer

De inkluderede omkostninger er angivet i Tabel 17, Tabel 18, Tabel 19 og Tabel 20 og tager udgangspunkt i forløbsbeskrivelser fra den danske retningslinje og det danske DRG-system [7,56]. Patienttid er beregnet og inkluderet som beskrevet i metodevejledningen og evalueringsdesignet.

Tabel 17 - Omkostninger for Hal vejledt TUR-BT og NBI vejledt TUR-BT (referencenumre er fra ansøgningen)

Cost component	Cost per patient*, DKK (95%CI)	Probability distribution**	Annuity	Allocated	Ref.
HAL-guided TUR-BT					
Procedure	DKK 20,385 per patient DRG 11MP17	gamma			[110]
Patient time	DKK 347 per procedure	gamma			[111]
NBI-guided TUR-BT					
Procedure	DKK 12,480 per patient DRG 11MP24	gamma			[110]

Tabel 18 - Værdisætning af omkostningskomponenterne forbundet med forskellige sundhedstilstande og hændelser inkluderet i den sundhedsøkonomiske model. (referencenumre er fra ansøgningen)

Health state / event	Cost component	Valuation, DKK 95% (CI)	Probability distribution*	Ref.
Pre-progression (low/intermediate risk – BCG not given)	Surveillance cystoscopy DRG 11PRO2	4,187	gamma	[110]
Pre-progression (intermediate/high risk – BCG given)	BCG (TICE strain) 12.5mg	700	gamma	Hospital
	Instillation of BCG DRG 11PRO4	1,233	gamma	[110]
	Surveillance cystoscopy DRG 11PRO2	4,187	gamma	[110]
Progression to MIBC (cystectomy)	Cystectomy DRG 11MP04	234,681	gamma	[110]
	CT scan DRG 30PRO07	2,023	gamma	[110]
Progression to MIBC (bladder conserving)	TUR-BT DRG 11MP24	12,480	gamma	[110]
	Radiotherapy DRG 27MP05	40,193	gamma	[110]
	Surveillance cystoscopy DRG 11PRO2	4,187	gamma	[110]
	CT scan DRG 30PRO07	2,023	gamma	[110]
Metastatic disease	Chemotherapy (see note below table 24)	10,000 – 100,000 per month	gamma	Clinician opinion

Tabel 19 - De samlede omkostninger forbundet med sundhedstilstande og hændelser, estimeret som mængden af de individuelle omkostningskomponenter forbundet med sundhedstilstanden/hændelsen ganget med værdisætningen af omkostningskomponenten.

Health state/ event	Cost component	HAL-guided TUR-BT + NBI-guided TUR-BT Ave. quantity consumed	
		Cost of the component, DKK per health state/event	Total cost, health state /event, DKK
Pre-progression (low/intermediate risk – BCG not given)	Surveillance cystoscopy	Year 1: 8,374 Year 2-5: 4,187	Year 1: 8,374 Year 2-5: 4,187
Pre-progression (intermediate/high risk – BCG given)	BCG (TICE strain) 12.5mg	Year 1: 10,500	Year 1: 45,743
	Instillation of BCG	Year 1: 18,495	Year 2: 12,561
	Surveillance cystoscopy	Year 1: 16,748 Year 2: 12,561 Year 3-7: 4,187	Year 3-7: 4,187
Progression to MIBC (cystectomy)	Cystectomy	Year 1: 234,681	Year 1: 284,470
	CT scan	Year 1: 4,046 Year 2: 2,023	Year 2: 2,023
Progression to MIBC (bladder conserving)	TUR-BT	Year 1: 12,480	Year 1: 69,280 Year 2: 14,584 Year 3-5: 4,187
	Radiotherapy	Year 1: 40,193	
	Cystoscopy	Year 1-2: 12,561 Year 3-5: 4,187	
	CT scan	Year 1: 4,046 Year 2: 2,023	
Metastatic disease	Chemotherapy	Estimated 240,000 per year*	240,000

**Note: For patients in the metastatic state, there are a wide range of options, including radiotherapy, conventional chemotherapy (cisplatin + gemcitabine), checkpoint inhibitor (pembrolizumab) or palliative treatment, with little evidence to document the relative proportion of patients receiving each option, nor the duration of treatment. Depending on the category, costs can range from a few thousand DKK per month up to 100,000 DKK. This component is not a point of distinction between HAL-guided TUR-BT and NBI-guided TUR-BT, and as such is not a driver of the ICER (see tornado diagram below). It is only included in the model for the sake of completeness and therefore an arbitrary cost assumption of DKK 20,000 per month has been made.*

Fagudvalgets vurdering af omkostninger

Fagudvalget finder ingen udeladte omkostning eller manglende ressourceforbrug og vurderer, at ansøger har anvendt den ønskede metode for værdisætning, samt ansøger overordnet set har anført kilder til de inkluderede omkostningselementer. DRG-taksterne i tabellerne er retvisende.

Fagudvalget bemærker at DRG-taksten 11MP17 kun bruges til HAL-vejledt TUR-BT hvorimod 11MP24 også bruges om andre procedure end NBI-vejledt TUR-BT. Ydermere undrer det fagudvalget, at der ikke er medtaget sparede TUR-BT ved brugen af HAL-vejledt TUR-BT. Der forelægger ikke evidens i følge KEOS, men det burde ansøger forholde sig til sundhedsøkonomisk.

Fagudvalget finder ikke yderlige analyser nødvendige.

9.2.10 Resultater

Fagudvalget har ikke fundet det nødvendigt at ændre nogle analyser, da ansøger har fulgt det evalueringsdesign de havde udarbejdet og levet op til det. Det følgende er derfor en præsentation har

ansøgers hovedresultater og følsomhedsanalyser. Ansøger har også fortolket på resultaterne, som kan læses i ansøgningen. Fagudvalgets fortolkning præsenteres nederst i afsnittet.

9.2.10.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedresultat er præsenteret i Tabel 20. Omkostningerne forbundet med HAL- og NBI-vejledt TUR-BT estimeres til henholdsvis 57.764 DKK og 50.562 DKK hvilket giver en inkrementel forskel på 7.202 DKK. Forskellen i effekt estimeres til 0,095 QALYs. Det giver en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på 75.811 DKK per ekstra QALY. HAL-vejledt TUR-BT er derved dyre og bedre end NBI-vejledt TUR-BT.

Tabel 20 - Resultat af ansøgers sundhedsøkonomiske analyse.

Intervention	Total cost, DKK	Total benefit QALY	ΔC , DKK	ΔE	ICER	Statement of dominance
HAL-guided TUR-BT	57,764	6.579	-	-		
NBI-guided TUR-BT	50,562	6.484	7,202	0.095	75,811 DKK/QALY	No dominance

9.2.10.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har undersøgt usikkerheder ved hovedanalyse via deterministiske og probalitiske følsomhedsanalyser samt scenarie analyser.

9.2.10.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor betydningen af variation i forskellige parametre undersøges. I Tabel 21 fremgår ansøgers følsomhedsanalyser, som vurderes relevante for vurderingen. Alle uafhængige inputvariabler i modellen blev testet inden for plausible intervaller, defineret ud fra konfidensintervaller, procentvise ændringer eller maksimale/minimale værdier. Analyser blev gennemført, og tornado-diagrammer blev genereret for ICER og INMB. Ansøger bruger i deres fortolkning af resultaterne en betaling villighed på 500.000/QALY.

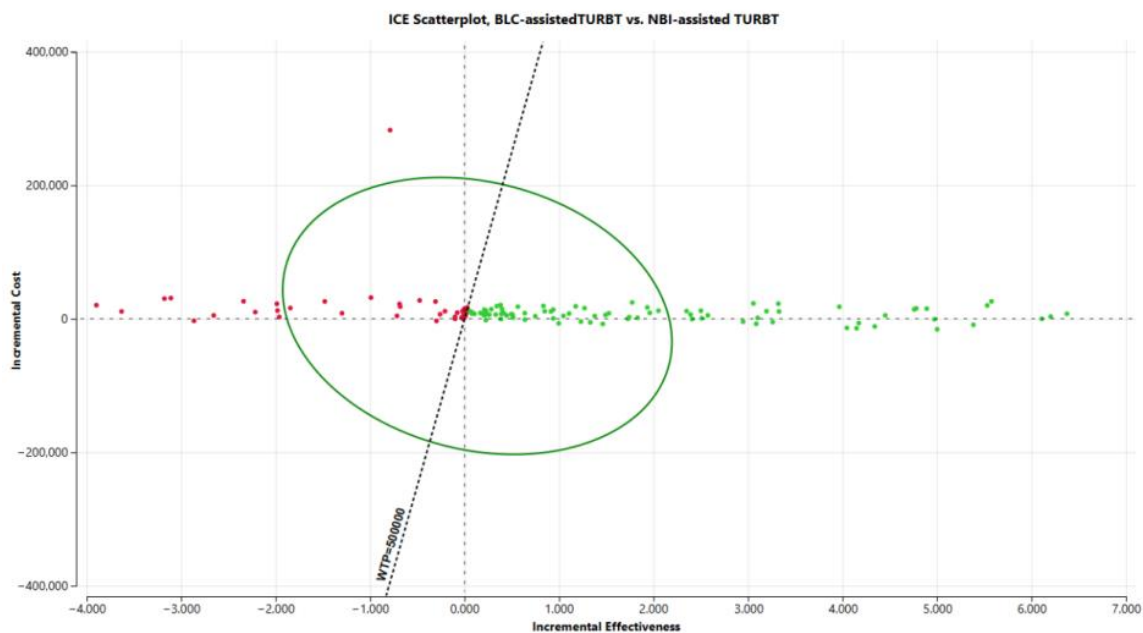
Den deterministiske analyse viser høj følsomhed i ICER og INMB for visse variabler som "HR vs WLC for time to first recurrence using BLC", her ses at hazard ratios for første tilbagefald er de mest usikre drivere af omkostningseffektivitet, og ekstreme værdier kan påvirke ICER betydeligt. Hvis effekten for HAL eller NBI er lavere end forventet, kan resultatet ændre sig til ikke at være omkostningseffektivt. Parametre som "Time to recurrence" og "Time to progression" har lavere ICER-varationer, hvilket betyder, at de har mindre påvirkning på resultaterne. Nogle parametre (fx "Monitoring and follow-up costs") påvirker primært omkostninger, men ikke QALYs, hvilket kan indikere, at de ikke har en direkte sundhedseffekt. Andre parametre har også en effekt på ICER og INMB, men ingen af de testede parametre ændrer på resultat, hvilket ses i de to tornadodiagrammer i ansøgningen side 66.

Tabel 21 - Deterministiske følsomhedsanalyser

Variable Description	Low value	Base case	High value	Inc cost (Low)	Inc cost (High)	Inc QALY (Low)	Inc QALY (High)	ICER (Low)	ICER (High)	INMB (Low)	INMB (High)
HR vs WLC for time to first recurrence using BLC	0.487	0.632	0.819	5,606	9,133	-0.057	0.250	-159,684	761,060	-37,731	119,263
HR vs WLC for time to recurrence using NBI	0.415	0.74	1.32	2,839	11,583	-0.226	0.485	-51,261	759,879	-124,565	239,703
Utility in pre-recurrence state	0.675	0.825	0.925	7,493	7,493	0.032	0.142	52,827	237,783	8,263	63,425
Utility in post-recurrence state	0.475	0.625	0.775	7,493	7,493	0.046	0.157	47,740	162,195	15,605	70,982
Cost of TUR-BT using BLC	18,347	20,385	25,481	5,455	12,590	0.103	0.103	52,858	121,995	39,009	46,144
Cost of TUR-BT using WLC	11,232	12,480	15,600	4,350	8,718	0.103	0.103	42,157	84,483	42,880	47,248
Time to death (WLC)	Variable over time – lowest to highest values in tables used for range			6,322	7,843	0	0	0.092	0.126	38,385	56,624
Utility in post-progression state	Variable over time – lowest to highest values in tables used for range			7,493	7,493	0	0	0.084	0.113	34,482	49,074
Time to recurrence (WLC)	Variable over time – lowest to highest values in tables used for range			7,083	7,905	0	0	0.094	0.110	38,907	48,075
Time to progression to MIBC (WLC)	Variable over time – lowest to highest values in tables used for range			7,079	7,585	0	0	0.102	0.105	43,348	45,034
Time to progression to metastatic disease (WLC)	Variable over time – lowest to highest values in tables used for range			7,228	7,693	0	0	0.103	0.103	43,726	44,463
Monitoring and follow-up costs (post recurrence)	Variable over time – lowest to highest values in tables used for range			7,174	7,546	0	0	0.103	0.103	44,053	44,425

9.2.10.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

Ansøger har indsendt en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed, i Figur 5 fremgår ansøgers PSA. De grønne prikker illustrerer en øget effekt og derved øget livskvalitet og de røde en forværring i livskvalitet. Figuren illustrerer med cirklen at med 95% sandsynlighed ligger resultatet indenfor denne cirkel, men da cirklen overlapper begge sider af nul på x-aksen, illustrerer den en stor usikkerhed angående effekten, mens der ses en mindre variation i omkostningsforskellen.


Figur 5 - Probabilistisk følsomhedsanalyse

Scenarieanalyser

Ansøger har testet 5 scenarier for at undersøge usikkerheder yderligt, 1) HAL-guidet TUR-BT tillades at have en selvstændig effekt på tiden til progression 2) HAL-guidet TUR-BT anvendes til behandling af tumorrecidiv 3) Undersøg effekten af alternative estimater for NBI-guidet TUR-BT's effekt på tiden til tilbagefald 4) Gentagelse af base case analysen med en 10-årig tidshorisont 5) Evaluerer base case analysen ved hjælp af kurvetilpasnings-ekstrapolationer for RFS, PFS og MFS. De fem scenarier er yderligt beskrevet således af ansøger.

Five scenarios were evaluated:

- Allow HAL-guided TUR-BT to exert an independent effect on time to progression. The rationale for this scenario is discussed in paragraph 8.2.5.2. For this analysis we have applied the hazard ratio for time to progression for HAL-guided TUR-BT from the meta-analysis (HR = 0.69), while simultaneously retaining the HR for time to recurrence. For NBI-guided TUR-BT the HR was retained at 1.0. All other parameters were held at base case levels.*
- Use HAL-guided TUR-BT for treatment of tumour recurrences. This analysis was requested in the DTC specification. Although no study has explicitly explored the use of HAL-guided TUR-BT for subsequent TUR-BT, a several of the RCTs included in the meta-analysis included these patients alongside newly diagnosed cases [4,9,19]. This scenario therefore accrued costs and benefits for both HAL-guided TUR-BT and NBI-guided TUR-BT arms for the subsequent recurrence health states. All other parameters were held at base case levels.*
- Explore impact of alternative estimates for effect of NBI-guided TUR-BT on time to recurrence. As discussed in section 8.2.5.2, it is uncertain which of the studies comparing NBI-guided TURBT to WLC-guided TUR-BT should legitimately be included in the meta-analysis assessing the HR for time to recurrence. Given that this is a key driver of the outcome (see 8.2.8.2.1 below), it is important to explore this uncertainty further. The base case uses a central estimate (HR=0.74) – for the scenario analysis both high and low estimates were explored: (HR=0.77 and HR=0.67)*
- Repeat base case analysis using 10 year time horizon. Extrapolation of data beyond the point at which real data exist is an inevitable weak point of any cost utility model. The purpose of this scenario analysis is to re-run the base-case using a time horizon that is within the follow-up duration of the source survival curves, in order to assess whether any qualitative difference in conclusions is observed.*
- Evaluate the base-case outcome using curve-fitting extrapolations for RFS, PFS and MFS outcomes. The base case was evaluated based extrapolations of clinical outcomes from 10 years to lifetime modelled using an unconstrained extension of the survival curve hazard table (Section 11.8.1). Traditionally this process is carried out by fitting a parametric distribution to the available Kaplan-Meier survival curve and extending this simulated survival curve beyond the period documented in evidence. This process was undertaken for the clinical outcomes evaluated in this model (Section 11.8.2) and the resulting extrapolations were used to re-run the base-case analysis.*

Ansøgning s. 63

Intervention	Total cost, DKK	Total benefit QALY	ΔC , DKK	ΔE	ICER	Statement of dominance vs. relevant comparator
<i>Scenario 1: Allow HAL-guided TUR-BT to exert an independent effect on time to progression</i>						
HAL-guided TUR-BT	59,090	6.746				
NBI-guided TUR-BT	54,337	6.617	4,752	0.129	36,775 DKK/QALY	No dominance
<i>Scenario 2: Use HAL-guided TUR-BT for treatment of tumour recurrences</i>						
HAL-guided TUR-BT	62,230	6.772				
NBI-guided TUR-BT	55,492	6.671	6,738	0.102	66,351 DKK/QALY	No dominance
<i>Scenario 3a: Explore impact of alternative estimates for effect of NBI-guided TUR-BT on time to recurrence (HR = 0.77)</i>						
HAL-guided TUR-BT	56,434	6.564				
NBI-guided TUR-BT	50,283	6.453	6,151	0.111	55,414 DKK/QALY	No dominance
<i>Scenario 3b: Explore impact of alternative estimates for effect of NBI-guided TUR-BT on time to recurrence (HR = 0.67)</i>						
HAL-guided TUR-BT	57,407	6.764				
NBI-guided TUR-BT	49,676	6.728	7,731	0.036	215,965 DKK/QALY	No dominance
<i>Scenario 4: Repeat base case analysis using <u>10 year</u> time horizon</i>						
HAL-guided TUR-BT	54,180	4.534				
NBI-guided TUR-BT	46,408	4.471	7,772	0.063	123,927 DKK/QALY	No dominance
<i>Scenario 5: Repeat base case analysis using parametric extrapolations of RFS, PFS and MFS</i>						
HAL-guided TUR-BT	63,127	6.360				
NBI-guided TUR-BT	55,822	6.276	7,245	0.084	86,250 DKK/QALY	No dominance

Scenarierne resulterer i ICER værdier mellem 36.775 DKK – 215.965 DKK. Som i de deterministiske følsomhedsanalyser har variation af hazard ratioen for tiden til tilbagefald med NBI den største effekt på resultatet, og indikere en stor usikkerhed. Hvad angår tidshorisonten, så ses det i scenarie 4 at ved en tidshorisont på 10 år, ses en mindre effektforskel, hvilket kunne indikere at HAL-vejledt TUR-BT har en effekt på længere sigt. Scenarie 5 undersøger metoden for ekstrapolering, resultaterne er ikke betydeligt anderledes, (86.250 DKK/QALY ved parametrisk ekstrapolation vs. 75.811 DKK/QALY ved hazard-table-ekstension). Sekretariatet har selv undersøgt forskellige distributioner og dele fortolkningen med ansøger.

Fagudvalgets vurdering af resultater og følsomhedsanalyser

Fagudvalget bemærker at resultaterne og en effektforskel på 0,095 er behæftet med stor usikkerhed, hvilket ses i ansøgers deterministiske følsomhedsanalyser og PSA. Hvor der i PSAen ses en stor spredning i effekten fra -4 til 7 QALYs. Fagudvalget kan derfor ikke med sikkerhed bekræfte, at der er nogen forskel mellem de to teknologier i den sundhedsøkonomiske model, men der er en tendens til fordel for HAL-vejledt TUR-BT, lidt over halvdelen (ca. 60%) af simuleringerne estimerer en øget effekt. Usikkerheden bekræftes yderligt i scenarierne, hvor HR er usikker og kan ved ekstreme værdier ændre resultatet. Sammenholdes det med resultaterne fra Klinisk effekt og sikkerhed er usikkerheden mellem WLC og NBI mere usikker end forskellen mellem NBI og HAL. Så trods usikkerhed, er fagudvalget mere sikker på HAL end NBI i den sundhedsøkonomiske model.

Den øgende omkostning ved HAL-vejledt TUR-BT relaterer sig til præparatet (Hexvix) til omtrent 5.000 DKK, personale- og tidsforbrug ifm. kateteriseringsprocedure, samt udgifter til hardware (især lyskabler, men også optik og lyskilde). Ansøger regner sig frem til øgede udgifter i størrelsesorden 7.200 DKK per procedure, hvilket fagudvalget finder realistisk. Det afspejles også med rimelighed i forskellen i DRG-taksten.

9.3 Budgetkonsekvensanalyse

De årlige budgetkonsekvenser er baseret på en antagelse om, at interventionen anbefales af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Analysen vurderer to scenarier:

- Situationen hvor interventionen anbefales til anvendelse, og
- Situationen hvor interventionen ikke anbefales til anvendelse

Budgetkonsekvenserne er et resultat af forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.

9.3.1 Population, ressourceforbrug og markedsandel

I følgende afsnit beskriver ansøger hvordan populationen er beregnet, hvilket ressourceforbrug der er inkluderet samt hvilket markedsandel de to teknologier har i et scenarie med en positiv anbefaling og ved en negativ anbefaling.

Population

Ansøger beskriver estimeringen af population og incidensen således:

Estimates of the number of patients using of HAL-guided TUR-BT is predicated on the assumption that only patients undergoing a first TUR-BT procedure will be eligible. For this reason the relevant statistic is the annual incidence of NMIBC.

Data from NORDCAN [114] provide the numbers of cases of bladder and other urinary tract cancers registered in Denmark in 2021, broken down by age group. Of these, approximately 67% will be bladder cancers [115] and 75% of the bladder cancers will be NMIBC at the time of diagnosis [116]. The figures can be used to calculate the age-specific incidence rates of NMIBC, using the population estimates for 2021, provided in the same reference (Table 45).

Based on population projections for Denmark [117], and assuming that the age-specific incidence rate remains constant, we can then estimate the trend in NMIBC incidence over the period 2024-2028 (Table 46). The data from this table are then used to estimate the total number of new NMIBC patients every year, who would be eligible for HAL-guided TUR-BT Table 47).

Ansøgning bilag 11.11

Tabel 22 Estimering af population

Age group	N (2001)	Rate/100,000	
		All urinary tract cancer	NMIBC
0-9	0	0.0	0.0
10-19	0	0.0	0.0
20-29	12	1.5	0.8
30-39	9	1.3	0.6
40-49	43	5.8	2.9
50-59	217	27.0	13.6
60-69	589	87.9	44.2
70-79	963	166.2	83.5
80+	577	200.6	100.8
TOTAL	2410	41.2	20.7

Age group	2024		2025		2026		2027		2028	
	Population	NMIBC	Population	NMIBC	Population	NMIBC	Population	NMIBC	Population	NMIBC
0-9	620,704	-	620,090	-	625,067	-	629,799	-	637,715	-
10-19	670,950	-	657,356	-	650,124	-	644,900	-	639,929	-
20-29	781,705	6	771,952	6	766,487	6	764,261	6	761,401	6
30-39	760,330	5	770,761	5	784,348	5	793,891	5	802,485	5
40-49	716,944	21	698,870	20	686,659	20	681,884	20	680,527	20
50-59	808,364	110	798,907	108	791,303	107	775,073	105	761,761	103
60-69	695,463	307	706,460	312	721,253	319	737,918	326	749,304	331
70-79	584,839	488	580,063	484	575,048	480	569,399	475	565,556	472
80+	319,202	276	336,920	293	357,001	311	378,194	331	396,685	346
TOTAL	5,958,501	1,213	5,941,379	1,229	5,957,290	1,249	5,975,319	1,268	5,995,363	1,284

Relevant patient population	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
All newly diagnosed NMIBC	1,213	1,229	1,249	1,268	1,284

Ressourceforbrug

Ansøger estimerer ressourceforbruget som opgjort i Tabel 23 for HAL-vejledt TUR-BT og Tabel 24 for NBI-vejledt TUR-BT. Da ansøger ikke er producent eller leverandør af det teknologiskeudstyr, der bruges til selve TUR-BT-proceduren har ansøger estimeret udgifterne til 250.000 DKK per apparatur.

There are two potential resource consequences of adopting HAL-TUR-BT alongside NBI-guided TUR-BT. The first is the incremental cost per use associated with the technology. Over and above the standard procedure with NBI, the use of BLC requires a pre-operative intravesical infusion of hexaminolevulinate, which is followed by a waiting period of 1 hour to allow the fluorescent molecule to accumulate preferentially in malignant cells in the bladder. There is a dedicated DRG for the HAL-guided TUR-BT procedure (11MP17: DKK 20,385), which is associated with a tariff that is DKK 7,905 higher than the standard WLC/NIB-TUR-BT DRG (11MP24: DKK 12,480). This additional element captures the costs of supplying and administering the hexaminolevulinate, together with the associated staff costs. Similarly, the costs of servicing any associated capital investment or a leasing arrangement are intended to be captured within the DRG. In all other regards, there would be no difference anticipated in the routine hospital care associated with HAL-guided TUR-BT than with NBI-guided TUR-BT. The second cost component relates to any requirements to purchase or upgrade the equipment required for carrying out HAL-guided TUR-BT. Although there are exceptions, in general the equipment used to carry out NBI or WLC-guided TUR-BT cannot simply be repurposed for use with HAL. However, the actual investment required will vary substantially depending on the current situation in the hospital. HAL-guided TUR-BT was once the standard technology used in Denmark and it is still the preferred method to use in around 5% of hospitals. For these centres, no new investment would be required. For hospitals that used to use HAL-guided TUR-BT but have currently changed, it is likely that their equipment will need to be upgraded to current standards – potentially needing an investment in the region of DKK 100,000 – 200,000 (assumed). Finally, for those hospitals who do not have any level of equipment that is usable for HAL-guided TUR-BT, a significantly higher investment will be required – perhaps around DKK 500,000 (assumed). Based on a potential number of patients per year of 1,213-1,284 and approximately 40 public hospitals in Denmark, we would estimate that each hospital would treat around 30 patients per year and would require a typical one-off investment of around DKK 300,000 to upgrade their equipment. Ongoing funding for depreciation against this capital purchase would be incorporated within the DRG differential.

Ansøgning bilag 11.11

Tabel 23 - Omkostning og ressourcetræk for HAL-vejledt TUR-BT

Cost item			Unit cost, DKK	0	1	Ref
Costs not shared (per patient)	HAL-guided TUR-BT	DRG to cover package of care (11MP17)	20,385	0	30	110
Shared cost	Equipment upgrade	Implementation	250,000	0	40	Assumption
	Training, staff	Implementation/follow- up	0	0	40	
	Training, specialists	Implementation/follow- up	0	0	40	
	Support	follow-up	0	0	40	

Tabel 24 - Omkostninger og ressourcetræk for NBI-vejledt TUR-BT

Cost item			Unit cost, DKK	0	1	Ref
Costs not shared (per patient)	NBI-guided TUR-BT	DRG to cover package of care (24MP17)	12,480	0	30	110
Shared cost	Equipment upgrade	Implementation	0	0	0	Assumption
	Training, staff	Implementation/ follow-up	0	0	0	
	Training, specialists	Implementation/ follow-up	0	0	0	
	Support	follow-up	0	0	40	

Markedsandel

Ansøger har i Tabel 25 angivet den forventede markedsandel ved en positiv anbefaling af HAL-vejledt TUR-BT og ved en negativ anbefaling i Tabel 26.

Tabel 25 - markedsandel ved positiv anbefaling

Intervention and comparator(s)	Current year	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Annual patient population	1,200	1,213	1,229	1,249	1,268	1,284
Market share of HAL-guided TUR-BT	5%	10%	15%	20%	25%	30%
Market share of NBI-guided TUR-BT	95%	90%	85%	80%	75%	70%

Tabel 26 - markedsandel ved negativ anbefaling

Intervention AND comparator(s)	Current year	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Annual patient population	1,200	1,213	1,229	1,249	1,268	1,284
Market share of intervention	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Market share of comparator A	95%	95%	95%	95%	95%	95%

9.3.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger estimerer, at anvendelse af HAL-vejledt TUR-BT efter en femårig periode vil summere til en budgetkonsekvens på ca. 3 millioner DKK. Resultatet er opgjort i Tabel 27. Fagudvalget har ikke vurderet at der skulle foretages ændringer.

Tabel 27 - Budgetkonsekvens over en 5årig periode.

Budget impacts of recommendation	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Total costs if the health technology is recommended for use	16,597,117	17,295,207	18,062,189	18,830,525	19,569,326
Of which: Disease management	16,097,117	16,795,207	17,562,189	18,330,525	19,069,326
Of which: Equipment upgrade	500,000	500,000	500,000	500,000	500,000
Total costs if the health technology is not recommended for use	15,617,678	15,823,682	16,081,187	16,325,817	16,531,821
Of which: Disease management	15,617,678	15,823,682	16,081,187	16,325,817	16,531,821
Budget impact of recommendation to use	979,439	1,471,525	1,981,002	2,504,708	3,037,505

Fagudvalgets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Fagudvalget finder population og markedsandel retvisende.

Fagudvalget deler betænkningen om højrisiko patienter, men er enige i at dette forelægger der ikke publiceret evidens på, og har af den grund ikke været en del af det givet evalueringsdesign.

Fagudvalget bemærker at der vil være regionale forskelle, da 2 hospitaler allerede har udstyret til proceduren med HAL. Derfor vil det ved en positiv anbefaling også forventeligt ske i forbindelse med at nuværende udstyr skal udskiftes og ikke nødvendigvis 2 om året som antaget i ansøgers BIA.

Fagudvalget gør yderlig opmærksom på at udgifter til udstyr kan være underestimeret, da fagudvalget ikke dele estimeringen på udstyrets levetid (det Organisatoriske perspektiv), lyskablerne til HAL-vejledt TUR-BT skal udskiftes betydeligt oftere end hvert andet år, nærmere hver 6. måned.

9.4 Fagudvalgets samlede vurdering

Den sundhedsøkonomiske analyse viser, at HAL-vejledt TUR-BT er en dyrere intervention sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT, med en meromkostning på 7.202 DKK per patient. Denne forskel skyldes primært de ekstra omkostninger til Hexvix samt personaletid til dets installation. Samtidig giver HAL-vejledt TUR-BT en marginal sundhedsmæssig fordel med en ekstra gevinst på 0,095 QALY. Den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) er beregnet til 75.811 DKK/QALY, hvilket angiver den ekstra omkostning pr. vundet QALY ved brug af HAL-vejledt TUR-BT fremfor NBI-vejledt TUR-BT. Fagudvalget bemærker, at resultaterne – herunder effektforskellen på 0,095 QALY – er behæftet med betydelig usikkerhed. Derfor kan det ikke med sikkerhed fastslås, at der er en reel forskel mellem de to teknologier i den sundhedsøkonomiske model, selvom tendensen peger i retning af en fordel for HAL-vejledt TUR-BT.

Det understreges, at den betydelige usikkerhed primært skyldes datagrundlaget, som påvist i vurderingen af Klinisk effekt og sikkerhed. HAL-vejledt TUR-BT kan potentielt reducere risikoen for tilbagefald, hvilket kan forbedre patienternes livskvalitet og mindske behovet for gentagne behandlinger, men de tilgængelige data er for usikre til at drage en endelig konklusion. Fagudvalget fremhæver desuden, at de anvendte estimater for progressionsrisiko vurderes at være overvurderede, da ansøgeren har benyttet progressionsrater svarende til en højrisikopopulation.

Fagudvalget vurderer, at ansøgers budgetpåvirkningsanalyse (BIA) giver et bud på de økonomiske konsekvenser over en femårig periode. Dog afhænger de faktiske udgifter af, hvornår de enkelte

afdelinger lokalt skal udskifte udstyr, hvilket kan medføre betydelig variation i omkostningernes tidsmæssige fordeling. Af den grund finder fagudvalget det sandsynligt, at implementeringen vil ske gradvist.

10 Referencer

1. International Agency for Research on Cancer. Europe fact sheet [Internet]. 2020. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefind-mkaj/https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>
2. Mariappan P, Ahmad I, Amer T, Andersen LD, Baker S, Bhatt J, et al. The Scottish Bladder Cancer Quality Performance Indicators Influencing Outcomes, Prognosis, and Surveillance (Scot BC Quality OPS) Clinical Project. *Eur Urol Focus*. 2021 Sep 1;7(5):905–8.
3. Palou J, Hernández C, Solsona E, Abascal R, Burgués JP, Rioja C, et al. Effectiveness of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy for the diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer in daily clinical practice: A Spanish multicentre observational study. *BJU Int*. 2015;116(1):37–43.
4. Gontero P, Liedberg F, Mostafid AH, Palou J, Shariat SF, Sylvester R, et al. EAU GUIDELINES ON NON-MUSCLE-INVASIVE (TaT1, CIS) BLADDER CANCER. 2023.
5. Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur Urol*. 2006 Mar 1;49(3):466–77.
6. Kræftens bekæmpelse. Statistik om blærekræft [Internet]. Available from: <https://www.cancer.dk/blaerekraeft-blaerecancer/statistik-blaere/>
7. Dansk Blære Cancer Gruppe. Udredning af blæretumorer – Patologi, histologi and diagnostik - Klinisk retningslinje Kræft [Internet]. 2023. Available from: <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/cancer-i-urinvejene/blaerecancer/udredning-af-blæretumorer---patologi-histologi-og-diagnostik/>
8. Sundhed.dk. Blærekræft [Internet]. 2022. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/>
9. Ontario Health Technology Assessment. Enhanced Visualization Methods for First Transurethral Resection of Bladder Tumour in Suspected Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021;21(12):1–123.
10. Sundhed.dk. Blæretumorer og blærekræft [Internet]. 2022. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/nyrer-og-urinveje/sygdomme/blaerekraeft/blaerekraeft/>
11. Inoue K. 5-Aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for bladder cancer. *International Journal of Urology*. 2017;24(2):97–101.

12. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Alfred Witjes J, et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer Other study investigators. *J Urol*. 2010;184(5):1907–13.
13. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, Mynderse LA, Kriegmair M, Witjes JA, et al. Long-term reduction in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy NIH Public Access. *J Urol*. 2012;188(1):58–62.
14. Maisch P, Koziarz A, Vajgrt J, Narayan V, Kim MH, Dahm P. Blue vs white light for transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer: an abridged Cochrane Review. *BJU Int*. 2022 Dec 1;130(6):730–40.
15. Ly L, Sm T, Ec G, La H, Laily L. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Narrow band imaging versus white light cystoscopy alone for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer (Review) Narrow band imaging versus white light cystoscopy alone for transur. 2022;
16. Lægemiddelstyrelsen. Hexvix, pulver og solvens til intravesical opløsning 85 mg - Produktresumé. 2022.
17. Interview med JL Vasquez.
18. Blærekræft - DMCG - Danske Multidisciplinære Cancer Grupper [Internet]. dmcg.dk. [cited 2025 Jan 23]. Available from: <https://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/cancer-i-urinvejene/blaerekraeft/>
19. Kowalkowski MA, Chandrashekar A, Amiel GE, Lerner SP, Wittmann DA, Latini DM, et al. Examining Sexual Dysfunction in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of Cross-Sectional Mixed-Methods Research. *Sex Med*. 2014 Aug 1;2(3):141–51.
20. Erikson MS, Petersen AC, Andersen KK, Jacobsen FK, Mogensen K, Hermann GG. Do repeated transurethral procedures under general anesthesia influence mortality in patients with non-invasive urothelial bladder cancer? A Danish national cohort study. *Scand J Urol*. 2020 Jul 3 [cited 2025 Jan 23];54(4):281–9.
21. Jang D, Lim CS, Shin YS, Ko YK, Park S Il, Song SH, et al. A comparison of regional and general anesthesia effects on 5 year survival and cancer recurrence after transurethral resection of the bladder tumor: a retrospective analysis. *BMC Anesthesiol*. 2016 Mar 12 [cited 2025 Jan 23];16(1).
22. Jin Z, Rismany J, Gidicsin C, Bergese SD. Frailty: the perioperative and anesthesia challenges of an emerging pandemic. *J Anesth*. 2023 Aug 1 [cited 2025 Jan 23];37(4):624–40.
23. Maisch P, Koziarz A, Vajgrt J, Narayan V, Kim MH, Dahm P. Blue versus white light for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(12):Cd013776.
24. Heer R, Lewis R, Duncan A, Penegar S, Vadiveloo T, Clark E, et al. Photodynamic versus white-light-guided resection of first-diagnosis non-muscleinvasive bladder cancer: PHOTO RCT. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2022;26(40):1–144.

25. Maisch P, Koziarz A, Vajgrt J, Narayan V, Kim MH, Dahm P. Blue vs white light for transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer: an abridged Cochrane Review. *BJU Int.* 2022 Dec 6;130(6):730–40.
26. Drăgoescu O, Tomescu P, Pănuș A, Enache M, Maria C, Stoica L, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer using hexaminolevulinic acid. *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* 2011;52(1):123–7.
27. Drăgoescu PO, Tudorache Ș, Drocaș AI, Mitroi G, Pănuș A, Drăgoescu NAM, et al. Improved diagnosis and long-term recurrence rate reduction for non-muscle-invasive bladder cancer patients undergoing fluorescent hexylaminolevulinate photodynamic diagnosis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* 2017;58(4):1279–83.
28. Geavlete B, Jecu M, Multescu R, Georgescu D, Geavlete P. HAL blue-light cystoscopy in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer-Re-TURBT recurrence rates in a prospective, randomized study. *Urology.* 2010;76(3):664–9.
29. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Jecu M, Stanescu F, Geavlete P. Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: Does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)? *BJU Int.* 2012;109(4):549–56.
30. Gkirtsios P, Hatzimouratidis K, Kazantzidis S, Dimitriadis G, Ioannidis E, Katsikas V. Hexaminolevulinate-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: A prospective randomized trial. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(5):927–33.
31. Hermann GG, Mogensen K, Carlsson S, Marcussen N, Duun S. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in T a/T1 patients: A randomized two-centre study. *BJU Int.* 2011;108(8 B):E297-303.
32. Karaolides T, Skolarikos A, Bourdounis A, Konandreas A, Mygdalis V, Thanos A, et al. Hexaminolevulinate-induced fluorescence versus white light during transurethral resection of noninvasive bladder tumor: Does it reduce recurrences? *Urology.* 2012;80(2):354–60.
33. Montanari E, La Rosette J, Longo F, Del Nero A, Laguna P. Narrow-Band Imaging (NBI) and White Light (WLI) transurethral resection of the bladder in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.* 2012;84(4):179–83.
34. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging–Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging–Assisted TURBT in Primary Non–Muscle-. *Eur Urol.* 2016;70(3):506–15.
35. Naselli A, Introini C, Timossi L, Spina B, Fontana V, Pezzi R, et al. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. *Eur Urol.* 2012;61(5):908–13.

36. Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, Lebre T, Rouanne M, Radulescu C, et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014;32(8):1135–40.
37. O'Brien T, Ray E, Chatterton K, Khan MS, Chandra A, Thomas K. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive. *BJU Int*. 2013;112(8):1096–104.
38. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, et al. Hexaminolevulinate Guided Fluorescence Cystoscopy Reduces Recurrence in Patients With Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Journal of Urology*. 2010 Nov;184(5):1907–14.
39. Kamat AM, Cookson M, Witjes JA, Stenzl A, Grossman HB. The impact of blue light cystoscopy with hexaminolevulinate (HAL) on progression of bladder cancer - A new analysis. *Bladder Cancer*. 2016;2(2):273–8.
40. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, Mynderse LA, Kriegmair M, Witjes JA, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *Journal of Urology*. 2012;188(1):58–62.
41. Ontario Health Technology Assessment. Enhanced Visualization Methods for First Transurethral Resection of Bladder Tumour in Suspected Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021;21(12):1–123.
42. Geavlete B, Ene C, Bulai C, Ene A, Geavlete P. Narrow band imaging cystoscopy in nonmuscle invasive bladder cancer-Still “motive and opportunity” after 6 years of follow-up? *Journal of endourology*. 2021;35(SUPPL 1):A103.
43. Maisch P, Koziarz A, Vajgrt J, Narayan V, Kim MH, Dahm P. Blue versus white light for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Dec 1;2021(12).
44. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
45. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol*. 2016 Jul;75:40–6.
46. Gravas S, Efsthathiou K, Zachos I, Melekos MD, Tzortzis V. Is there a learning curve for photodynamic diagnosis of bladder cancer with hexaminolevulinate hydrochloride? *Canadian Journal of Urology*. 2012 Jun;19(3):6269–73.
47. Vedder MM, Márquez M, De Bekker-Grob EW, Calle ML, Dyrskjøt L, Kogevinas M, et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: An international validation in primary tumours. *PLoS One*. 2014 Jun 6;9(6).

48. Fujita N, Hatakeyama S, Momota M, Tobisawa Y, Yoneyama T, Yamamoto H, et al. Preoperative chronic kidney disease predicts poor prognosis in patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer who underwent transurethral resection of bladder tumor. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2020 Aug 1;38(8):684.e1-684.e8.
49. Ślusarczyk A, Zapala P, Zapala Ł, Borkowski T, Radziszewski P. Cancer-Specific Survival of Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Population-Based Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2023 Nov 1 [cited 2025 Mar 17];30(12):7892–902.
50. Kim S Bin, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, Kang SG, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol*. 2018;59(2):98–105.
51. Lee JY, Cho KS, Kang DH, Jung H Do, Kwon JK, Oh CK, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer*. 2015;15(1):566.
52. Mommsen S, Jakobsen A, Sell A. Quality of life in patients with advanced bladder cancer. A randomized study comparing cystectomy and irradiation--the Danish Bladder Cancer Study Group (DAVECA protocol 8201). *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1989;125:115–20.
53. Taarnhøj GA, Johansen C, Lindberg H, Basch E, Dueck A, Pappot H. Patient reported symptoms associated with quality of life during chemo- or immunotherapy for bladder cancer patients with advanced disease. *Cancer Med*. 2020 May 10 [cited 2025 Mar 17];9(9):3078–87.
54. Taarnhøj GA, Johansen C, Carus A, Dahlrot RH, Dohn LH, Hjøllund NH, et al. The iBLAD study: patient-reported outcomes in bladder cancer during oncological treatment: a multicenter national randomized controlled trial. *J Patient Rep Outcomes*. 2023 Dec 1 [cited 2025 Mar 17];7(1):1–13.
55. Cooper OAE, Ghatnekar O, Piglowska N, Smith CA, Swinburn P, Catto JWF, et al. Elicitation of Health State Utilities Associated with Progression from Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). *Pharmacoecon Open*. 2023 May 1 [cited 2025 Mar 17];7(3):469–77.
56. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster [Internet]. [cited 2025 Mar 17]. Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/data-og-registre/sundhedsoekonomi/drg-takster>

11 Fagudvalgets sammensætning

Sammensætning af Fagudvalget vedr. evaluering af HAL-vejledt TUR-BT

Formand	Indstillet af
Ditte Drejer Afdelingslæge, Ph.d., Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital	LVS
Medlemmer	Udpeget af
Vibeke Møllegaard Kristensen Afdelingslæge, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde	Region Sjælland
Karsten Zieger Overlæge, Ph.d. urinvejskirurgi, Vejle Sygehus	Region Syddanmark
Erik Hansen Afdelingslæge, urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital	Region Midtjylland
Knud Fabrin Overlæge, nyre- og urinvejskirurgi, Aalborg Universitetshospital	Region Nordjylland
Karin Mogensen Overlæge, Urologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital	Region Hovedstaden
Kristina Lund Søgaard Indkøbsrepræsentant, Områdeleder, Indkøb og Medico	Region Midtjylland

© Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, 2025.

Udgivelsen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

www.behandlingsraadet.dk

Niels Jernes Vej 6A, 9220 Aalborg Ø

Versionsnummer: 1.0

Sprog: Dansk

Udgivet af Behandlingsrådet, d. [d. måned år]



Sundhedsvæsenets
Kvalitetsinstitut

Niels Jernes Vej 6a
9220 Aalborg Ø
70 21 08 00
sundk@sundk.dk

www.sundk.dk

Maj 2025

Høringsnotat vedr. evalueringsrapport af HAL-vejledt TUR-BT af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Evalueringsrapporten har været i høring hos ansøgende virksomhed, Photocure, i perioden 4. april til 24. april 2025. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut har modtaget høringssvar fra Photocure d. 24. april 2025.

Høringssvaret har ikke givet anledning til rettelser i evalueringsrapporten.

Høringssvaret indeholder en række kommentarer til afsnit af rapporten, hvoraf de mest centrale vil blive gennemgået i det følgende:

Af evalueringsrapportens afsnit 7.2.2 *Tilgængelighed* under Patientperspektivet påpeger fagudvalget, at ansøger fraråder brugen af HAL til en patientgruppe, som fagudvalget anser som særligt relevante for proceduren, nemlig patienter i høj risiko for blærebetændelse, såsom efter BCG-behandling. Til dette kommenterer ansøger, at det anses som standardpraksis ikke at udføre cystoskopi umiddelbart efter instillation i forbindelse med BCG-behandling, for at lade denne få effekt. Ansøger anbefaler at anvende HAL igen seks uger efter sidste BCG-behandling. Til dette svarer fagudvalget følgende:

Fagudvalget anerkender, at efter BCG-behandling skal man vente nogle uger efter sidste skylning, uanset hvilken diagnostisk metode der anvendes. Imidlertid er der oftest tale om høj-risiko patienter, som potentielt er kandidater til aggressiv behandling, hvis BCG ikke har effekt, og det er derfor begrænset hvor længe man kan tillade sig at vente. Inflammatoriske forandringer efter BCG-behandling kan være til stede i flere år, og skønt de normalt aftager over tid, er et interval på 6 uger vilkårligt valgt, ift. ovenstående dilemma. Fagudvalget vurderer, at ved at fraråde anvendelsen ved inflammatoriske tilstande, uanset om det er som følge af BCG-behandling, som følge af celleforandringer, eller blot den almindelige tendens til urinvejsinfektion i den ældre befolkning, pålægges en betydelig begrænsning for den relevante patientpopulation, hvorfor dette er pointeret i afsnittet "7.2.2 Tilgængelighed" under rapportens Patientperspektiv.

Fagudvalget bemærker, at praksis for anvendelse af HAL-vejledt TUR-BT varierer fra region til region, hvorfor ovenstående begrænsning vil være mere relevant på nogle hospitaler end andre.

I afsnit 8.2.1.2 *Forventet levetid på hardware* kommenterer fagudvalget på, at ansøgningen beskriver en forventet levetid på lyskablerne til HAL-vejledt TUR-BT på +2 år, hvilket ikke er valideret hos producenten. Til gengæld er det fagudvalgets erfaring, at lyskablerne går til inden for det første år, og at pæren brænder ud. Til dette kommenterer ansøger, at de kabler der anvendes i dag, er fiberkabler, i modsætning til de væskefyldte kabler der tidligere blev anvendt, og at fiberkabler har en

levetid der tilsvarede kablerne til WLC. Ligeledes anvendes der nu LED-pærer, som har en forventet levetid på 30.000 timers brug. Til dette svarer fagudvalget:

Fagudvalget anerkender, at der er sket en teknologisk udvikling i udstyret for at opnå en bedre levetid på udstyret, end det tidligere har været tilfældet. Det er dog ikke fagudvalgets erfaring, at dette udstyr er tilgængeligt på det danske marked. Ved forespørgsel hos den aktuelle leverandør af udstyr hos Region Syddanmark, er disse ikke leveringsdygtige i fiberkabler og LED-pærer til det danske marked. Skulle der konverteres til de nye kabler og pærer, bemærker fagudvalget, at det vil kræve udskiftning af hele endoskopisøjlen og operationsinstrumentarium – udstyr der vel og mærke også anvendes til andre procedurer en TUR-BT.

Af afsnit 9.4 Fagudvalgets samlede vurdering under evalueringsrapportens sundhedsøkonomiske afsnit fremhæver fagudvalget, at de i ansøgningen anvendte estimater for progressionsrisiko vurderes at være overvurderede, da ansøger har benyttet progressionsrater svarende til en højrisikopopulation. Ansøger kommenterer, at den underliggende risiko for progression var baseret på en sammenblanding af Kaplan-Meier-kurverne for høj-, intermediær- og lav risiko i studiet Vedder et al., hvorfor ansøger har modelleret den samlede population. Ansøger tilføjer, at de fire studier som er anvendt i studiet af Maisch et al. til at estimere progression, omfattede ikke-selekterede patientgrupper. Derfor afspejler HR ifølge ansøger den samlede risikopopulation. Til dette svarer fagudvalget:

Fagudvalget tager ansøgers kommentar til efterretning, men fastholder vurderingen, som er beskrevet i evalueringsrapporten.

Ift. den samlede vurdering af evidenskvalitetsniveauet under afsnit 6.0 Klinisk effekt og sikkerhed kommenterer ansøger, at selvom der er begrænsninger ved alle ikke-blindede diagnostiske studier, findes der adskillige indbyrdes konsistente studier, som understøtter fordelene ved HAL-vejledt TUR-BT ift. 12-måneders recidivfri overlevelse. Til sammenligning er evidensen for evalueringens komparator, NBI, begrænset eller fraværende. Ansøger opfordrer derfor fagudvalget til at vurdere rapporten i lyset af, at PICO'en er defineret kritisk. Fagudvalget svarer følgende:

Fagudvalget anerkender, at evidensen for HAL-vejledt TUR-BT er sparsom, men at evidensen for komparatoren NBI er endnu mere begrænset. Dog bemærker fagudvalget, at de undersøgelser der findes for HAL-vejledt TUR-BT ikke er konsistente, mens de dog færre undersøgelser der findes på NBI grundlæggende får det samme resultat. Dette gør resultaterne endnu mere usikre, hvis man betragter hele evalueringsrapportens patientpopulation under ét. Fagudvalget tilføjer, at selvom dokumentationen for NBI er yderst begrænset, så sætter dette kun spørgsmål ved NBI, det understøtter ikke anvendelse af HAL-vejledt TUR-BT.

Hal-guided transurethral resection of bladder tumours in adult patients with suspected non-muscle invasive bladder cancer.

Fact check and comments on the Evaluation Report

Section	Statement in the report	Correction
Section 3: Background	The report describes 5-ALA only as an orally administered agent.	In some countries this was administered intra-vesically.
Organisational implications	<i>"...special equipment must be used for HAL-guided TUR-BT, some of which must be replaced regularly to maintain the high quality of the procedures. NBI-guided TUR-BT does not have these challenges some of which must be replaced regularly to maintain the high quality of the procedures."</i>	See note below on equipment
Sections 7.1.2 & 8.1.2	<i>The expert committee misses a description of the informant's experience with HAL-guided TUR-BT, as it could in principle be someone who has not worked with the technology for long.</i>	The clinician interviewed is an experienced urologist with many years of significant experience in the use of HAL-guided TUR-BT in Denmark, prior to the replacement of BLC-enabled equipment with NBI-enabled equipment. He is a Consultant Specialist and Associate Professor of Urology and currently serves as a Board member of the European Association of Urology.
Section 7.2.2	<i>"The Scientific Committee also notes that the applicant advises against the use of HAL in a patient group that is particularly relevant according to Danish and European guidelines, namely patients with inflammatory conditions in the bladder, where the differential diagnosis may be CIS. The expert committee notes that inflammatory bladder conditions are very common in the relevant NMIBC population, due to age, comorbidities, effects of the cancer disease or its treatment (e.g. BCG). Exclusion of patients with inflammatory bladder conditions would thus exclude a large part of the relevant population, but the committee notes that this is not consistent with clinical practice."</i>	The use of the product in patients with high risk bladder inflammation, such as after BCG treatment, pertains ONLY to a temporary time span immediately after instillation. It is considered standard care not to perform cystoscopy immediately after instillation to allow the last instillation to take effect. Furthermore, this also applies to white light cystoscopy and Narrow Band Imaging immediately after instillation due to the inflammation in the bladder and the challenges to identify tumors. The applicant recommends using BLC again 6 weeks after the last instillation, which is the same timeframe as for WLC or NBI (4-6 weeks in clinical practice, also using BLC).

Section 8: Expected lifespan of hardware	<i>“The applicant describes a lifetime of the light cables of +2 years, but this information has not been validated by the manufacturer.....”</i> <i>“The Technical Committee therefore considers that the applicant's estimated lifetime of +2 years is extremely unrealistic. The technical committee estimates that the cables for HAL-guided TUR-BT last between 6 months and 1 year, which is shorter than the cables used for NBI and white light.”</i> <i>“Next, the technical committee....points out that HAL-guided TUR-BT requires a more powerful blue light bulb, which will eventually burn out and the effect will deteriorate.”</i>	This information has been gathered from clinicians globally and equipment manufacturers over the course of the last 15+ years. Cables used today for BLC are fibre cables, which was not the case when BLC was in general use in Denmark (these were fluid cables). BLC fibre cables have an equal lifespan to those used for WLC. With respect to the lamp, this statement was true for the older generation Xenon lamps however these are no longer used. The lamps now are LED lamps which have approximately 30,000 hours of use in terms of lifespan.
Section 9.4	<i>The Scientific Committee also emphasizes that the estimates of progression risk used are considered overestimated as the applicant has used progression rates corresponding to a high-risk population.</i>	The underlying risk of progression was based on a blending of the high, intermediate, and low risk K-M curves in Vedder et al, so to this extent we are modelling the overall population. The four studies that Maisch used for progression estimates were unselected patient groups and therefore the HR reflects the overall risk modification.
Section 6 & Summary	Overall assessment of level of evidence	Although there are inevitable methodological limitations for any non-blinded diagnostics study which are reflected in the study GRADEs, the fact remains that there are multiple mutually consistent studies supporting the benefit of BLC in terms of the 12-month recurrence free outcome, which was the DTC primary outcome of interest. By contrast, the evidence for the benefit of NBI (the primary DTC comparator) for the same outcome is slight to absent. We would urge the committee to consider the report in the light of the critical PICO defined in the decision problem.

Anbefaling

- HAL-vejledt transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft

Anbefaling fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut
vedrørende

Hexaminolevulinatehydrochlorid-vejledt transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft

Rådet anbefaler at fastholde nuværende praksis for transurethral resektion af blæretumor til voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft.

Om anbefalingen:

Rådet vurderer, på baggrund af den tilgængelige evidens, at evalueringen af hexaminolevulinatehydrochlorid-vejledt (HAL) transurethral resektion (TUR-BT) ikke giver anledning til at ændre nuværende praksis. Den nuværende anvendelse af både HAL- og *narrow band imaging*-vejledt (NBI) TUR-BT fastholdes derfor. Rådet anbefaler dermed ikke én specifik lyskilde, men lader det være op til den enkelte afdeling, den behandlingsansvarlige kliniker og den konkrete kliniske kontekst, hvilken lyskilde man supplerer hvidt lys med. Rådet bemærker i denne sammenhæng, at der er organisatoriske hensyn at tage i form af personaleressourcer ved brugen af HAL-vejledt TUR-BT.

Rådets anbefaling baseres på, at effekten af HAL-vejledt TUR-BT sammenlignet med NBI ikke er afdækket for de fleste effektmål i evalueringen. HAL-vejledt TUR-BT kan muligvis reducere 'tilbagefaldsraten af blærekræft', men det underliggende datagrundlag er præget af høj heterogenitet og er dermed usikkert. På den baggrund vurderes den kliniske merværdi af HAL-vejledt TUR-BT sammenlignet med NBI ikke velbelyst, og der er behov for yderligere studier, der direkte sammenligner de to teknologier.

Rådet bemærker at Patientperspektivet er sparsomt afdækket af ansøger. Med det tilgængelige evidensgrundlag er der ikke en tydelig præference for hverken HAL- eller NBI-vejledt TUR-BT. Den eneste forskel, patienterne oplever, er den forudgående instillation af HAL i blæren, forud for HAL-vejledt TUR-BT, men hvilken betydning det har for patienten, er ikke velbelyst i denne evaluering.

Rådet bemærker afslutningsvis, at de sundhedsøkonomiske analyser viser en højere QALY-gavn ved HAL-vejledt TUR-BT, men resultatet er forbundet med usikkerhed, og der kan derfor ikke konkluderes, at der er en reel forskel i kvalitetsjusterede leveår (QALY).

Om teknologien	HAL-vejledt TUR-BT muliggør påvisning af tumorer i blæren ved hjælp af et fluorescerende middel (HAL), der får kræftceller til at fluorescere under blå-violet lys.
Patient-populationen	Anbefalingen vedrører voksne patienter (≥ 18 år) med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft
Anvendelses-området	Anbefalingen er gældende for de offentlige danske hospitaler.
Implementering	Anbefalingen implementeres af regionerne.
Udbud	Ikke relevant.

Fagudvalgets opsummering fra evalueringsrapporten

Baggrund	Transurethral resektion af blæretumor (TUR-BT) er standardbehandling til NMIBC. Proceduren har til formål, om muligt, at fjerne blæretumoren, men også at bestemme dybden af invasion og om tumoren er vokset ind i muskulaturen. I flere årtier har TUR-BT guidet af hvidt lys været standardmetoden til at visualisere og fjerne blæretumorer. De danske retningslinjer anbefaler tre metoder, TUR-BT guidet af hvidt lys, narrow band imaging (NBI) vejledt TUR-BT eller TUR-BT vejledt af et fluorescerende middel som Hexaminolevulinat (HAL). Både HAL- og NBI-vejledt TUR-BT foretages sammen med TUR-BT med hvidt lys.
Om evalueringen	Anbefalingen fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut er baseret på evalueringsrapport vedr. HAL-vejledt transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft. Rapporten er udarbejdet på baggrund af ansøgning indsendt af virksomheden Photocure. Evalueringen har til formål at besvare følgende analysespørgsmål: <i>Bør HAL-vejledt TUR-BT anvendes fremfor NBI-vejledt TUR-BT til behandling af voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft?</i>
Klinisk effekt og sikkerhed	Fagudvalget bemærker, at studier der sammenligner HAL- og NBI-vejledt TUR-BT i relation til de prædefinerede effektmål ikke findes. Ansøger har derfor, i overensstemmelse med evalueringsdesignet, sammenlignet HAL-vejledt TUR-BT med hvidt lys. Kun for effektmålet "tilbagefaldsraten" har ansøger foretaget en indirekte sammenligning i form af parvis metaanalyse og NMA. HAL-vejledt TUR-BT kan medføre relevante reduktioner i risikoen for at opleve 'sygdomsprogression' (GRADE: Lav) og 'tilbagefaldsraten af blærekræft' (GRADE: Meget lav), sammenlignet med hvidt lys. For effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft' identificerede ansøger studier der sammenlignede NBI-vejledt TUR-BT med hvidt lys. En metaanalyse påviste ingen signifikant ændring i dette effektmål sammenlignet med hvidt lys. Ansøger foretog en indirekte sammenligning af HAL- og NBI-vejledt TUR-BT for effektmålet 'tilbagefaldsraten af blærekræft, ved brug af en netværks metaanalyse. Resultatet af NMA viste at HAL-vejledt TUR-BT kan medføre en relevant reduktion i risikoen for at opleve tilbagefald sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT. En del af evidensen bag NMA'en har ikke været tilgængelig, hvorfor det ikke har været muligt formelt at vurdere tiltroen jf. GRADE. Der ses ingen relevante forskelle mellem HAL-vejledt TUR-BT eller NBI-vejledt TUR-BT og hvidt lys på effektmålene 'helbredsrelateret livskvalitet' (GRADE: Moderat) og 'komplikationer' (GRADE: Moderat), dog er data er meget sparsomme. Effekten af HAL-vejledt eller NBI-vejledt TUR-BT på antallet af TUR-BT som patienterne undergår, er ikke belyst i den publicerede litteratur. Effekten af NBI-vejledt TUR-BT på progressionsrisikoen er ikke belyst i den publicerede litteratur. I supplement til ovenstående betragtninger, bemærker fagudvalget at effekten af HAL-vejledt TUR-BT og NBI-vejledt TUR-BT generelt er

usikker, og at datagrund-laget er heterogent. Dette afspejles i at tiltroen til evidensen for mange effektmål er 'lav' til 'meget lav'. Fagudvalget bemærker dog, at effekten af HAL-vejledt TUR-BT er undersøgt i flere kliniske studier end NBI-vejledt TUR-BT, for så vidt angår den prædefinerede PICO.

På baggrund af ovenstående betragtninger konkluderer fagudvalget, at HAL-vejledt TUR-BT for så vidt angår effektmål 'tilbagefaldsraten' kan være bedre end NBI-vejledt TUR-BT, men evidensen er meget usikker. Ydermere kan HAL-vejledt TUR-BT for så vidt angår effektmålet "sygdomsprogression" være bedre end hvidt lys, men evidensen er meget usikker. Effekten af NBI-vejledt TUR-BT for dette effektmål er ikke belyst i litteraturen. For de øvrige effektmål er der ikke vist forskel mellem metoderne, eller effekten er ikke belyst i litteraturen.

Patientperspektiv

Fagudvalget anerkender, at den eneste patientoplevede forskel på HAL-vejledt TUR-BT og NBI er, at HAL instilleres i blæren en time inden TUR-BT. Fagudvalget bemærker dog, at ansøgers beskrivelse af instillationen, ud fra patientens perspektiv er mangelfuld.

Vedr. tilgængelighed bemærker fagudvalget, at ansøger fraråder brug af HAL til en patientgruppe, der er særligt relevant, dog afviger klinisk praksis (jf. retningslinjer) fra ansøgerens anbefaling.

Opsummerende vurderer fagudvalget, i overensstemmelse med danske retningslinjer, at de fleste patienter vil betragte ubehaget ifm. instillationen af HAL som underordnet, såfremt HAL på sigt kan forebygge tilbagefald og udvikling af blærekræft.

Organisatoriske implikationer

Fagudvalget anerkender, at HAL-vejledt TUR-BT er en procedure, som tidligere har været veletableret i Danmark, men gradvist er blevet erstattet af NBI flere og flere steder. Fagudvalget vurderer, at oplæringen af personalet i instillation af HAL og udførelse af HAL-vejledt TUR-BT ikke vil være en udfordring. Fagudvalget vurderer endvidere, at der er en op læringskurve for operatørerne til opnåelse af optimale resultater, men at denne er sammenlignelig for både NBI- og HAL-vejledt TUR-BT. Fagudvalget vurderer, at de største udfordringer ift. de organisatoriske implikationer findes i, at sygeplejerskerne skal bruge ekstra tid til instillation af HAL inden proceduren. Er der tale om handicappede patienter, kan dette være særligt tidskrævende. Dernæst ser fagudvalget en udfordring i, at der skal bruges specielt udstyr til HAL-vejledt TUR-BT, som ydermere delvist løbende skal udskiftes for opretholdelse af høj kvalitet af procedurerne. NBI-vejledt TUR-BT har ikke disse udfordringer (med undtagelse af et fast installeret optisk filter i lyskilden).

Sundhedsøkonomi

Den sundhedsøkonomiske analyse viser, at HAL-vejledt TUR-BT er en dyrere intervention sammenlignet med NBI-vejledt TUR-BT, med en meromkostning på 7.202 DKK per patient. Denne forskel skyldes primært de ekstra omkostninger til Hexvix samt personaletid til dets installation. Samtidig giver HAL-vejledt TUR-BT en marginal sundhedsmæssig fordel med en ekstra gevinst på 0,095 QALY. Den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) er beregnet til 75.811 DKK/QALY, hvilket angiver den ekstra omkostning pr. vundet QALY ved brug af HAL-vejledt TUR-BT fremfor NBI-vejledt TUR-BT. Fagudvalget bemærker, at resultaterne – herunder effektforskellen på 0,095 QALY – er behæftet med betydelig usikkerhed. Derfor kan det ikke med sikkerhed fastslås, at der er en reel forskel mellem de to teknologier i den sundhedsøkonomiske model, selvom tendensen peger i retning af en fordel for HAL-vejledt TUR-BT.

Det understreges, at den betydelige usikkerhed primært skyldes data-grundlaget, som påvist i vurderingen af Klinisk effekt og sikkerhed. HAL-vejledt TUR-BT kan potentielt reducere risikoen for tilbagefald, hvilket kan forbedre patienternes livskvalitet og mindske behovet for gentagne behandlinger, men de tilgængelige data er for usikre til at drage en endelig konklusion. Fagudvalget fremhæver desuden, at de anvendte estimater for progressionsrisiko vurderes at være overvurderede, da ansøgeren har benyttet progressionsrater svarende til en højrisikopopulation.

Fagudvalget vurderer, at ansøgers budgetpåvirkningsanalyse (BIA) giver et bud på de økonomiske konsekvenser over en femårig periode. Dog afhænger de faktiske udgifter af, hvornår de enkelte afdelinger lokalt skal udskifte udstyr, hvilket kan medføre betydelig variation i omkostningernes tidsmæssige fordeling. Af den grund finder fagudvalget det sandsynligt, at implementeringen vil ske gradvist.

Om anbefalingen fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Anbefalingen fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts er henvendt til regionerne til brug i deres beslutning om anvendelse af en given sundhedsteknologi eller organisering af et behandlingsområde. Evalueringsrapporten indeholder en gennemgang af følgende perspektiver: 1) Klinisk effekt og sikkerhed, 2) Patientperspektivet, 3) Organisatoriske implikationer og 4) Sundhedsøkonomi.

Denne anbefaling er baseret på Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts evalueringsrapport vedr. HAL-vejledt transurethral resektion af blæretumorer hos voksne patienter med mistanke om ikke-muskelinvasiv blærekræft udarbejdet af fagudvalget og sekretariatet i samarbejde.

Behandlingsrådet fusionerede pr. 1 januar 2025 med Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP) og blev herved til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Nærværende analyserapport er igangsat i 2024 i regi af Behandlingsrådet og udarbejdet med udgangspunkt i analysedesignet samt Behandlingsrådet proceshåndbog og metodevejledning, mens anbefalingen vedr. analyserapporten er udarbejdet af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Fagudvalgets kommissorium er sammen med de andre dokumenter tilgængelig på Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hjemmeside.

Oplysninger om dokumentet		
Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.0	3.6. 2025	Godkendt af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Punkt 4 (Lukket) : Anbefaling vedr. Selfback

Resume

Behandlingsrådet igangsatte i maj 2022 en evaluering af SelfBack app, som tillæg til vanlig praksis i behandling af uspecifikke lænderygsmarter, på baggrund af et evalueringsforslag fremsendt af ansøger, SelfBack ApS. Efter igangsættelse, har et fagudvalg udarbejdet et evalueringsdesign, som dannede rammen for ansøgningen.

Ansøger har i oktober 2024 fremsendt ansøgningsmaterialet, som fagudvalget efterfølgende har taget udgangspunkt i ifm. udarbejdelsen af evalueringsrapporten. Rapporten har været høring hos ansøger, SelfBack ApS.

Rapporten vil blive præsenteret for Rådet af projektgruppen samt patientrepræsentanten i fagudvalget. Rapport, præsentation og efterfølgende drøftelse danner grundlag for Rådets anbefaling.

Det indstilles, at Rådet træffer en anbefaling på baggrund af evalueringsrapporten og præsentationen heraf.

IndstillingDet indstilles,

at Rådet:

1. Træffer en anbefaling på baggrund af evalueringsrapporten og præsentationen heraf.

Sagsfremstilling

Evalueringen blev igangsat af Rådet d. 5 maj 2022 på baggrund af et evalueringsforslag indsendt af firmaet Selfback ApS vedr. SelfBack app: en mobil applikation med bl.a. individualiserede øvelser og aktiviteter til personer med uspecifikke lænderygsmarter.

Efterfølgende er *Fagudvalget for evaluering af Selfback App vedr. lænderygsmarter* nedsat og har udarbejdet det evalueringsdesign, der ligger til grund for Selfback ApS ansøgning. På baggrund af denne ansøgning, har fagudvalget, i samarbejde med projektgruppen, udarbejdet evalueringsrapporten vedr. SelfBack app til behandling af uspecifikke lænderygsmarter.

Rapporten har været i høring hos ansøger og høringssvar og høringsnotat fremgår af bilag. Høringssvaret har ikke givet anledning til ændringer i rapporten.

Evaluerer har til formål at undersøge, om SelfBack app bør tilbydes patienter, der præsenterer sig med uspecifikke lænderygsmarter i almen praksis, som tillæg til den vanlige behandling. Der er behov for flere behandlingsmuligheder for patienter med lænderygsmarter, og dette er et eksempel på, hvordan ny teknologi potentielt kan inddrages i patientbehandlingen.

Der har efter høringsperioden været afholdt en prisforhandling med ansøger, SelfBack ApS, som resulterede i en prisjustering, som er indarbejdet i de sundhedsøkonomiske analyser.

Der henvises til evalueringsrapportens tabel 1. for en gengivelse af konklusionerne for hvert af evalueringsrapportens fire perspektiver i kondenseret form – de fulde samlede vurderinger fremgår af evalueringsrapportens fire afsnit. De væsentligste fund fra de fire perspektiver vil blive gennemgået i det følgende.

Klinisk effekt og sikkerhed

Af evalueringsrapportens afsnit vedr. klinisk effekt og sikkerhed, fremgår det, at for de fleste anlagte effekt- og sikkerhedsmål for evalueringen, at de ikke opfylder den mindste kliniske relevante forskel, fastlagt af fagudvalget. Fagudvalget vurderer, at SelfBack ikke medfører klinisk relevante forbedringer på de undersøgte effektmål, sammenlignet med vanlig praksis. Evidenskvaliteten vurderes overordnet som lav til meget lav, hvilket begrænser tiltroen til resultaterne.

Patientperspektivet

Ansøger anvender overvejende pålidelig, men ikke systematisk evidens til belysning af patientperspektivet. Fagudvalget vurderer, at evidensen ikke er direkte overførbart til den danske kontekst og patientpopulation. Der kan være sket selektion, som giver et for positivt billede af patientholdningen. Der mangler primære data om patienters præferencer og erfaringer, særligt fra almen praksis. Fagudvalget efterspørger mere målrettet patientdata frem for andenhåndsberetninger.

Organisatoriske implikationer

Ansøgers belysning af de organisatoriske implikationer vurderes overordnet som fyldestgørende, men bygger i høj grad på egne vurderinger og ikke-formel evidens. Teknologien vurderes implementerbar i almen praksis, men der er barrierer for anvendelse af det klinikerrettede Clinical Dashboard. Teknologien har potentiale for tværsektoriel anvendelse, men integration og ulige adgang kan udfordre implementeringen. Fagudvalget understreger behovet for praktiserende lægers opbakning og bedre systemintegration. De endelige implikationer afhænger af aftaler med regionerne.

Sundhedsøkonomi

Den sundhedsøkonomiske analyse omfatter en cost-utility analyse (udarbejdet af ansøger) og en budgetkonsekvensanalyse (udarbejdet af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut), som ikke er direkte sammenlignelige pga. forskelle i omkostningsopgørelser. Teknologien vurderes ikke at være ressourcebesparende, og der er overvejende sandsynlighed for meromkostninger. Budgetkonsekvensanalysen estimerer regionale udgifter baseret på en volumenlicensmodel. Patientantallet har ikke betydning for budgetanalysen, men usikkerheden herom er stor.

Det kan tilføjes, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, via den ansøgende virksomhed er blevet bekendt med, at SelfBack app i øjeblikket behandles i det nyetablerede Nævn for sundhedsapps.

Evalueringsrapport vedrørende

SelfBack app til behandling af uspecifikke lænderygsmærter



Sundhedsvæsenets
Kvalitetsinstitut

Om evalueringsrapporten

Behandlingsrådet fusionerede pr. 1. januar 2025 med Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP) og blev herved til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Nærværende evalueringsrapport er igangsat i 2022 i regi af Behandlingsrådet, og derfor fremgår navnet Behandlingsrådet i rapporten. Anbefalinger vedr. evalueringsrapporten udarbejdes af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut primo 2025.

Formål

Denne evalueringsrapport har til formål at danne grundlag for anbefalingen fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts vedr. anvendelse af SelfBack app til behandling af uspecifikke lænderygsmerter.

Proces

Behandlingsrådet besluttede den 5. maj 2022, at igangsætte evalueringen af SelfBack app til behandling af uspecifikke lænderygsmerter på baggrund af det indsendte evalueringsforslag fra SelfBack ApS. SelfBack ApS modtog herefter evalueringsdesignet, som protokol for ansøgningen. Nærværende evalueringsrapport tager udgangspunkt i ansøgning fra SelfBack ApS, som blev modtaget den 13. november 2024. Evalueringsrapporten har været i høring hos SelfBack ApS, som har haft mulighed for at fremsende et høringssvar, inden Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts træffer beslutning vedr. anbefaling.

Denne evalueringsrapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Fagudvalget for SelfBack app vedr. lænderygsmerter og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Fagudvalget har vurderet og analyseret sagens datagrundlag med fokus på at afdække fire perspektiver. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut har understøttet fagudvalget som proces og metodeansvarlig og har herudover bidraget med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer. Se fagudvalgets sammensætning på side [11099](#). Kommissoriet for fagudvalget kan, sammen med de øvrige dokumenter, findes på Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hjemmeside.

Vejledning

Evalueringen tager udgangspunkt i fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi. Belysning af perspektiverne er baseret den fremsendte information og evidens, som ansøger har præsenteret i ansøgningen.

Fortrolighed

Eventuelle fortrolige oplysninger, givet af ansøger eller andre relevante parter, er i evalueringsrapporten blevet behandlet som fortrolige oplysninger af væsentlig betydning jf. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts fortrolighedspolitik. Disse oplysninger, er overstreget i den offentlige version af denne evalueringsrapport.

Oplysninger om dokumentet

Godkendelsesdato:	Dokumentnummer:	Versionsnummer:
[d. måned år]	[Versionsnummer fra ESDH]	[Udgivelsesversionering, "1.0", "1.1"...]

Godkendelsesdato:	Dokumentnummer:	Versionsnummer:
Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.0	[d. måned år]	Godkendt af Behandlingsrådet

Sagsbehandling	
Igangsættelse af evaluering	5. maj 2022
Fyldestgørende ansøgning modtaget	13. november 2024
Rådets anbefaling	[d. måned år]
Ansøger	SelfBack ApS
Fagudvalg	Fagudvalget for SelfBack app vedr. lænderygsmerter

Indhold

1	Begreber og forkortelser	5
2	Rapportresume	6
3	Baggrund.....	11
4	Rammer for evalueringen	15
5	Litteratursøgning	17
6	Klinisk effekt og sikkerhed	22
7	Patientperspektivet	42
8	Organisatoriske implikationer.....	56
9	Sundhedsøkonomi	81
10	Referencer	107 109
11	Fagudvalgets sammensætning.....	110 112
12	Bilag	111 113

1 Begreber og forkortelser

BIA	Budgetkonekvensanalyse (<i>budget impact analysis</i>)
CBR	<i>Case-based reasoning</i> ; en type kunstig intelligens
CUA	<i>Cost-utility analyse</i>
EQ-5D	<i>EuroQol 5 Dimensions</i>
ICER	Inkrementel omkostningseffektivitetsratio
MKRF	Mindste kliniske relevante forskel
NRS	<i>Numeric rating scale</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Compa- rator and Outcome)
PSEQ	<i>Pain Self-Efficacy Questionnaire</i>
QALY	<i>Kvalitetsjusterede leveår</i>
RMDQ	<i>Roland Morris Disability Questionnaire</i>
SelfBack	SelfBack mobilapplikation. Gennemgående i evalueringsrapporten vil der, når der skrives SelfBack, refereres til SelfBack mobilapplikation i tillæg til vanlig praksis med indgang gennem almen praksis
Self-management	Aktivt engagement i og varetagelse af eget helbred gennem håndtering af sympto- mer, fysiske og psykologiske problematikker og hvordan disse påvirker én
WAI	<i>Work Ability Index</i>

2 Rapportresume

Rapportresumeeet indeholder en præsentation af de væsentligste resultater fra evalueringsrapporten vedrørende SelfBack app til behandling af uspecifikke lænderygsmerter. Disse resultater er fordelt på fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi, og de udgør tilsammen beslutningsgrundlaget for besvarelse af evaluerings-spørgsmålet, som fremgår herunder.

Evalueringssspørgsmål	Bør patienter, der præsenterer med uspecifikke lænderygsmerter i almen praksis, tilbydes SelfBack app som behandlingsredskab i tillæg til vanlig håndtering?
-----------------------	--

Tabel 1 – Oversigt over resultater.

Klinisk effekt og sikkerhed	Resultaterne præsenteret i afsnittet om klinisk effekt og sikkerhed bygger på to artikler; Sandal et al. (2021) og Kongstad et al. (2024). Fagudvalget bemærker, at kun et fåtal af patienterne, der indgår i studierne, er rekrutteret gennem almen praksis, men i stedet er rekrutteret til studiet gennem fysioterapeuter, kiropraktorer og rygsmerteklinik. Jf. evalueringssspørgsmålet i nærværende rapport er fokus for evalueringen patienter, der præsenterer i <u>almen praksis</u> med uspecifikke lænderygsmerter, der har været i længere end 4 uger, hvorved disse patienter kun er repræsenteret i ringe grad i den population, der undersøges i studierne. Fagudvalget vurderer af denne årsag, at der er risiko for at patientpopulationen i de inkluderede studier ikke er repræsentativ for den kliniske praksis, evalueringen har som fokus. Da der ikke foreligger data specifikt for patienter i almen praksis, accepterer fagudvalget evidensgrundlaget i ansøgningen, men med forbehold om, at de reelle effekter af behandlingen kan være anderledes for den ønskede patientpopulation. Fagudvalget har vurderet effekten af SelfBack på en række centrale parametre og konkluderer overordnet, at appen ikke bidrager væsentligt til bedre resultater end vanlig behandling. Fysisk Funktionsniveau: Der blev observeret en lille effektforskel mellem interventions- og kontrolgruppen ved både 3 og 9 måneders opfølgning, men ingen af forskellene var klinisk relevante. SelfBack forbedrer derfor ikke fysisk funktionsniveau. Handlekompetence: Der blev fundet en signifikant, men ikke klinisk relevant forbedring i interventionsgruppen. Yderligere analyser vurderes ikke at bidrage væsentligt til fortolkningen. SelfBack medfører derfor ikke en forbedring af handlekompetence. Helbredsrelateret livskvalitet: Den samlede population viste ingen signifikant eller klinisk relevant effekt, men en subanalyse af danske patienter antydede en mulig klinisk relevant forskel. Dog er dette resultat usikkert grundet manglende
-----------------------------	--

konfidensinterval. SelfBack kan potentielt forbedre livskvaliteten, men evidensgrundlaget er svagt.

Smerteintensitet: Analyserne viste ingen klinisk relevant effekt, hverken for gennemsnitlig smerte eller værste oplevede smerte. SelfBack reducerer derfor ikke smerteintensiteten.

Arbejdsevne: Den observerede effektforskel var lille og ikke klinisk relevant. SelfBack bidrager ikke til forbedret arbejdsevne.

Forbrug af smertestillende medicin: Der blev fundet en signifikant forskel, men den var ikke klinisk relevant. SelfBack mindsker derfor ikke forbruget af smertestillende medicin.

Sikkerhed: SelfBack vurderes at være sikker at anvende og øger ikke risikoen for uønskede hændelser sammenlignet med vanlig behandling.

Samlet set vurderer fagudvalget, at SelfBack ikke medfører klinisk relevante forbedringer på de undersøgte effektmål. Evidenskvaliteten vurderes overordnet som lav til meget lav, hvilket begrænser tiltroen til resultaterne.

Patientperspektivet

Ansøgers belysning af patientperspektivet via de fem definerede temaer, er baseret på videnskabelig litteratur, upublicerede rapporter, ekspertholdninger og ansøgers egne vurderinger. Fagudvalget har ikke foretaget en formel evidenskvalitetsvurdering af den samlede anvendte evidens til belysning af patientperspektivet, dels på grund af manglende overførbarhed af værktøjer til evidenskvalitetsvurderinger og begrænset anvendelse af fx systematiske reviews og interventions-mapping artiklerne. Fagudvalget vurderer samlet set, at den identificerede kvalitative litteratur til belysning af patientperspektivet, er pålidelig.

På trods af pålidelige datakilder, vurderer fagudvalget, at ansøger har appliceret evidens fra en patientpopulation og studiekontekst, som ikke er direkte overførbart til nærværende evaluering og defineret patientpopulation. I tillæg hertil, kan fagudvalget ikke udelukke at der er sket selektion i inklusion og anvendelse af udsagn fra de inkluderede studier, hvilket medfører, at patientholdningen til SelfBack app fremstår entydig positiv. Fagudvalget vurderer, at der er risiko for at de reelle patientholdninger, i den danske klinisk kontekst, vil være mere blandede end, hvad der er afrapporteret i indeværende.

Fagudvalget vurderer at for den definerede patientpopulation for nærværende evaluering, i øjeblikket ikke eksisterer tilstrækkeligt litteratur til belysning af patienters præferencer i valget mellem almen praksis med eller uden SelfBack app, som støtte til håndtering af uspecifikke lænderygsmarter. Fagudvalget bemærker, at kvantificeringen af den sparsomme data, på patientpræferencer i ansøgningen, ikke bidrager yderligere til fortolkningsgrundlaget. Derudover er det fagudvalgets vurdering, at der er behov for mere data på området for patienters oplevelse og erfaring med SelfBack app. Fagudvalget fremhæver, at denne data skal være patientdata og ikke andenhåndsberetninger fra fx klinikere eller andre sundhedsprofessionelle. Fagudvalget fremhæver ydermere, at patientdata bør opsamles fra relevante behandlingsforløb med indgang gennem almen praksis og ikke et entydigt kommunalt behandlingsspor. Det er

nødvendigt, at denne patientdata skal afspejle de konkrete erfaringer og præferencer, der kan beskrive patienters oplevelse af behandlingsforløb med anvendelse af SelfBack app som tillæg til vanlig behandling.

Organisatoriske implikationer

Ansøgers belysning af de Organisatoriske implikationer er baseret på videnskabelig litteratur, rapporter, oplæg ved Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), klinikerkontakt samt ansøgers egne vurderinger. Der er ikke foretaget formel evidenskvalitetsvurdering af størstedelen af evidensgrundlaget, da der ikke er tale om videnskabelig litteratur. Fagudvalget vurderer, at evidensgrundlaget for belysningen af de organisatoriske implikationer samlet set er fyldestgørende.

Med udgangspunkt i ansøgers belysning af de Organisatoriske implikationer vurderer fagudvalget, at den patientrettede del af SelfBack-systemet, selve SelfBack app'en, kan implementeres i dansk klinisk praksis inden for de nuværende organisatoriske rammer i det danske, offentlige sundhedsvæsen. Modsat vurderer fagudvalget, at der på nuværende tidspunkt eksisterer barrierer for implementeringen og anvendelsen af det klinikerrettede *Clinical Dashboard*, der er et optionelt værktøj, som kan anvendes af behandlere af patienter med uspecifikke lænderygsmerter.

Fagudvalget vurderer, at der eksisterer et behov for yderligere behandlingstilbud til borgere med lænderygsmerter, og vurderer, at SelfBack app har potentiale som et behandlingstilbud til teknologiparate patienter. Fagudvalget vurderer tilsvarende, at teknologiparate alment praktiserende læger vil være mere tilbøjelige til at benytte sig af SelfBack app som behandlingstilbud i deres håndtering af patienter med lænderygsmerter. Fagudvalget vurderer, at der er store potentialer for en teknologi, der kan understøtte den tværsektorielle behandling af patienter med lænderygsmerter, men også at der er mange barrierer for reel implementering heraf på nuværende tidspunkt.

Fagudvalget bemærker, at patienter med uspecifikke lænderygsmerter udgør en kompleks patientgruppe, hvis optimale behandling kan involvere samarbejde mellem behandlergrupper. I denne forbindelse understreger fagudvalget, at patienter med uspecifikke lænderygsmerter kan opsøge sundhedsfaglig behandling gennem andre aktører end almen praksis, herunder kiropraktorer og fysioterapeuter, uden adgang gennem almen praksis først. Fagudvalget vurderer, at der kan opstå uhensigtsmæssig ulige adgang til teknologien for de patienter, der præsenterer ved f.eks. fysioterapeuter og kiropraktorer, hvis adgangen til SelfBack app begrænses til at kunne tilbydes gennem almen praksis, som er præmissen for nærværende evaluering.

For ansøgers *forløbsbeskrivelse* vurderer fagudvalget, at ansøger fyldestgørende har beskrevet patientforløbet med og uden SelfBack app med det forbehold, at beskrivelsen er baseret på den endnu uudgivne vejledning fra DSAM vedr. håndtering af lænderygsmerter i almen praksis.

For ansøgers beskrivelse af *udbredelse og anvendelse af Clinical Dashboard* bemærker fagudvalget, at det står uklart, hvordan redskabet fungerer i praksis, samt hvordan det skal understøtte behandling og kommunikation; både mellem behandlere og patienter og mellem behandlergrupper. Anvendelsen af *Clinical*

Dashboard ikke er dog nødvendig for de praktiserende lægers ordination eller patienternes efterfølgende anvendelse af SelfBack app.

For ansøgers beskrivelse af *behandlers interesse i teknologien*, bemærker fagudvalget at denne langt hen ad vejen baserer sig på informationer fra kiropraktorer og fysioterapeuter, hvor nærværende evaluering tager udgangspunkt i adgangen til SelfBack app gennem almen praksis. Fagudvalget vurderer, at eventuel udbredelse af SelfBack app forudsætter interesse blandt de praktiserende læger for anvendelse af teknologien.

For ansøgers beskrivelse af *systemkrav og integration i eksisterende systemer* vurderer fagudvalget overordnet set denne fyldestgørende. Fagudvalget vurderer, at det kan blive en udfordring for bred implementering af teknologien, at *Clinical Dashboard* ikke er fuldt integreret i de eksisterende systemer. Fagudvalget vurderer også, at teknologiens potentiale for at styrke tværsektorielt arbejde kan blive udfordret af behovet for integration mellem de digitale systemer i sektorovergangen.

For ansøgers beskrivelse af *implementering, oplæring og kvalifikationer* vurderer fagudvalget denne overordnet set fyldestgørende. Fagudvalget gør opmærksom på, at ansøgers beskrivelse i høj grad forlader sig på samarbejde og kommunikation med relevante kliniske interessenter såsom DSAM.

For ansøgers beskrivelse af *håndtering af data og informationer, licenserings-, service, og driftsaftaler og forventede produktmodifikationer* vurderer fagudvalget disse overordnet set fyldestgørende.

Ansøgers beskrivelse af ovenstående emner er udarbejdet med udgangspunkt i ansøgers forventninger til en eventuel introduktion af SelfBack app i det danske sundhedssystem. Fagudvalget understreger, at de endelige organisatoriske implikationer ved en eventuel anbefaling af SelfBack app fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut vil blive betinget af de kontrakter, der måtte indgås med de danske regioner.

Sundheds- økonomi

Analysen af Sundhedsøkonomi beror på analyser, som er udarbejdet med formålet at belyse de sundhedsøkonomiske konsekvenser af anvendelse af SelfBack app i behandlingen af patienter med uspecifikke lænderygsmerter. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts analyser inkluderer en *cost-utility* analyse og en budgetkonsekvensanalyse. *Cost-utility* analysen er udarbejdet af ansøger, mens budgetkonsekvensanalysen er udarbejdet af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Der gøres opmærksom på, at den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen er baseret på forskellige opgørelser af omkostninger forbundet med anvendelsen af SelfBack-systemet. Resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen kan derfor ikke sammenholdes.

Ansøger estimerer, at behandling med SelfBack app over en ni måneders tids-horisont giver en QALY-gevinst på 0,03 relativt til vanlig praksis, mens forskellen i omkostninger forbundet med behandling er DKK 1.716. Dette resulterer i en inkrementel omkostningseffektivitetsratio på DKK 54.729 pr. QALY. Ansøgers *cost-utility* analyse baserer sig på danske EQ-5D-5L data og danske

præferencevægte, hvilket er Behandlingsrådets foretrukne tilgang til estimering af helbredsrelateret livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at ansøgers tilgang til opgørelsen af omkostninger er velvalgt, og at eventuel påvirkning af ressourceforbruget inden for sundhedssektoren som følge af anvendelsen af SelfBack app vil forekomme inden for analysens tidshorisont. Med udgangspunkt i den usikkerhed, der er fundet i ansøgers *cost-utility* analyse, er der 91% sandsynlighed for, at anvendelsen af SelfBack app vil medføre meromkostninger. Fagudvalget vurderer, at anvendelse af SelfBack app næppe vil være ressourcebesparende med den anvendelse af teknologien, der er undersøgt i nærværende evaluering. Fagudvalget har for den sundhedsøkonomiske analyse de samme forbehold for repræsentativiteten af de kliniske data, som gør sig gældende for den resterende analyse.

Fagudvalget har estimeret de budgetmæssige konsekvenser udelukkende på baggrund af de forventede regionale udgifter forbundet med investering i SelfBack-systemet. Med udgangspunkt i ansøgers oplæg til en volumenlicensmodel for indkøbet af SelfBack app, estimeres de tværregionale udgifter til SelfBack derfor til **DKK 62,5 mio.** over en femårig periode ved en anbefaling af SelfBack app fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Fagudvalget har estimeret antallet af patienter, der forventeligt vil blive brugere af SelfBack app, hvis denne anbefales til behandling af patienter, der præsenterer i almen praksis med en episode af uspecifikke lænderygsmerter af en varighed på over fire uger. Antallet af patienter har ikke direkte betydning for resultatet af budgetkonsekvensanalysen, da denne beror på en volumenprismodel, men har betydning for antallet af patienter, der forventeligt bliver brugere af teknologien ved en anbefaling heraf fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Fagudvalget bemærker, at der er markant usikkerhed forbundet med størrelsen på patientpopulationen; både i relation til hvor mange patienter der er kandidater til anvendelsen af SelfBack app, men også hvor stort optaget af interventionen vil være ved en anbefaling fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

3 Baggrund

3.1 Uspecifikke lænderygssmerter

Uspecifikke lænderygssmerter manifesterer sig med en symptomrække, som inkluderer smerter, ubehag, muskelspændinger og/eller stivhed. Dertil kan der være udstråling af smerter til et eller begge ben. Der er ikke nogen entydig årsag til, at uspecifikke lænderygssmerter opstår, og der ses ved billeddiagnostik, såsom røntgen og MR-scanning (magnetisk resonans), normale forhold eller degenerative og strukturelle forhold, som også er almindeligt forekommende hos raske personer [1].

Uspecifikke lænderygssmerter er karakteriseret ved forskellige årsager, sværhedsgrad, varighed og prognose. Smerterne opstår som oftest gradvist over tid og uden forudgående traume eller fysisk belastning. 80% af befolkningen oplever på et tidspunkt i løbet af deres liv uspecifikke lænderygssmerter, mens 30% af befolkningen oplever dem på månedlig basis. Smerterne opdeles ofte i relation til deres varighed, hvor de karakteriseres som akutte, hvis de forsvinder inden for seks uger, subakutte, hvis de har en varighed på over seks uger og kroniske, hvis varigheden overstiger tre måneder. Uspecifikke lænderygssmerter kan opstå som engangsepisoder, være tilbagevendende, kroniske med periodevis forværring eller kroniske med gradvis forværring [1]. For mange patienter er lænderygssmerterne kroniske med periodevis forværring [2].

Uspecifikke lænderygssmerter forsvinder for en stor andel af patienterne af sig selv inden for en periode. Observationelle studier har fundet, at 90% af patienterne er raske inden for seks uger og 95% er raske inden for 12 uger, det vil sige inden, at smerterne karakteriseres som hhv. subakutte og kroniske [3]. Når en patient oplever en episode med uspecifikke lænderygssmerter, er der dog 50-75% sandsynlighed for, at vedkommende oplever en episode igen inden for et år [1,3,4]. Prognostiske faktorer for patienters smerte og funktionsevne et år efter en episode af lænderygssmerter er bl.a. høj smerteintensitet, helbredsbekymringer, lavt fysisk aktivitetsniveau i fritiden og generaliseret ømhed i kroppen [1]. For ca. 10% af patienter med uspecifikke lænderygssmerter betyder tilstanden et betydeligt nedsat funktionsniveau og omkring 2% oplever sygemeldinger på over to uger [1]. Langvarige smerter udgør en stor belastning for patienten og påvirker mange aspekter af livet [3].

I den videnskabelige litteratur opgøres forekomsten af lænderygssmerter forskelligt¹. Dette besværliggør estimering af, hvor stor patientpopulationen reelt set er, samt hvad der udgør risikofaktorer for udvikling af lænderygssmerter [4]. Ifølge tværsnitsundersøgelsen Den Nationale Sundhedsprofil 2021 [5], har over halvdelen (56,6%) af de adspurgte danskere oplevet smerter eller ubehag i ryg eller lænd inden for de sidste 14 dage, mens 16,6% af de adspurgte rapporterer at have været meget generet af smerterne/ubehaget i den samme periode [6]. Dette svarer til, at over 780.000 danskere (≥18 år) inden for en 14-dages periode har været meget generet af smerter eller ubehag i ryg eller lænd [6].

¹ Det er forskelligt om der refereres til lænderygssmerter – specifikke og/eller uspecifikke, ryg og lænd, rygsygdomme inkl. diskusprolaps, og om tilstanden er medicinsk diagnosticeret, selvrapporteret, dens varighed, alvorlighedsgrad, mv.

Med udgangspunkt i ovenstående tal estimerer fagudvalget, at omkring 65.000 voksne på et hvilket som helst tidspunkt lider af meget generende uspecifikke lænderygsmerter².

Sundhedsstyrelsen har i 2022 estimeret, at omkring 10% af alle besøg ved alment praktiserende læge, ca. 30% af alle besøg ved kiropraktor og fysioterapeut og ca. 1% af alle somatiske indlæggelser kan tilskrives lænderygsmerter³ [4]. Lænderygsmerter er også en væsentlig årsag til sygemeldinger (20% af alle sygedage) og er enkeltstående årsag til 6% af alle nytilkendelser af førtidspension [4]. Samlet set giver tallene en indikation af den byrde, lænderygsmerter er for patienterne, men også for sundhedsvæsenet, der skal håndtere disse. Eftersom uspecifikke lænderygsmerter udgør ca. 80-90% af alle tilfælde af lænderygsmerter⁴, må uspecifikke lænderygsmerter antages at udgøre en betragtelig byrde.

3.1.1 Nuværende kliniske praksis

Grundet kompleksiteten af sygdomsbilledet forbundet med uspecifikke lænderygsmerter er de individuelle patientforløb forskellige, og det ikke muligt at tegne ét enkelt og ensartet billede af, hvordan forløbet ser ud for samtlige patienter. Patienter opsøger som oftest autoriserede behandlere inden for primærsektoren, herunder alment praktiserende læger, kiropraktorer og fysioterapeuter, ved ønske om behandling af deres lænderygsmerter. Mange patienter henvender sig således ikke ved sin alment praktiserende læge for behandling i forbindelse med uspecifikke lænderygsmerter, men i stedet eksempelvis ved kiropraktorer eller fysioterapeuter i primærsektoren. I dette evalueringsdesign evalueres SelfBack med udgangspunkt i, at anvendelsen kræver ordineret licensadgang. Nedenstående overordnede forløbsbeskrivelse refererer derfor til, hvordan forløb for patienter bør tilrettelægges, når de henvender sig i almen praksis med uspecifikke lænderygsmerter [3,7].

3.1.1.1 Overordnet forløbsbeskrivelse

Når en patient henvender sig i almen praksis med akutte, meget generende lænderygsmerter, er en vigtig del af lægens anamnese at få afklaret, om der er specifikke årsager til lænderygsmerterne, såsom mere alvorlig underliggende sygdom (cancer, infektioner, brud, spinalstenose, mv.). Lægen stiller diagnosen på baggrund af patientens sygehistorie og de kliniske fund. Der er normalvis ikke behov for yderligere undersøgelser, medmindre der er unormale fund (refereres til som gule og røde flag) [1,3]. Lægens behandling er som hovedregel afventende i de første 1-2 uger og indebærer patientuddannelse. Denne inkluderer information om, hvad lænderygsmerter er, herunder at der ikke er tale om en farlig tilstand, og vigtigheden af at opretholde daglige aktiviteter, arbejde og fysisk aktivitet, samt at afdække relevante psykosociale forhold, som kan have betydning for patientens prognose og videre forløb [1,3,8]. Smertestillende lægemidler frarådes generelt [3,9]. Det er forventeligt, at lægen i denne periode udelukker mere alvorlig underliggende sygdom, som forårsager henvisning til videre udredning.

Hvis en patient oplever en længerevarende episode af uspecifikke lænderygsmerter, kan det blive relevant for vedkommende at indgå i forløbsprogrammer, der inkluderer samarbejde mellem den behandlende læge, fysioterapeuter, kiropraktorer og reumatologer samt kommunale aktører [1,3,8,10]. Jo længere varighed de uspecifikke lænderygsmerter har, jo flere fagligheder kan det være relevante at inddrage i behandlingen. Dette inkluderer fagligheder med kendskab til fysisk og kognitiv terapi og

² Fagudvalget anerkender, at estimerer for prævalens af de uspecifikke lænderygsmerter er behæftet med betydelig usikkerhed.

³ Estimerer er baseret på data fra Den Nationale Sundhedsprofil 2010.

⁴ De resterende tilfælde af lænderygsmerter relaterer sig til nerverodsaffektion, underliggende sygdom, akutte neurologiske problemer og refererede smerter fra abdominale og thorakale lidelser.

sygdoms- og smertemestring, med henblik på at forbedre eller fastholde funktionsevne og opretholde arbejdsmarkedstilknytning, hvor dette er relevant [1,3]. I udgangspunktet er det først relevant for lægen at henvise til sekundærsektoren, hvis en patient ikke oplever bedring efter 4-8 uger trods relevant fysioterapeutisk eller kiropraktisk behandling (se også *Henvisning til billeddiagnostik nedenfor*) [1,3,8]. Behandling af uspecifikke lænderygsmarter involverer på denne måde en høj grad af tværfagligt og tværsektorielt samarbejde. Da patienter med uspecifikke lænderygsmarter har behov for individualiserede forløb og potentielt kan involvere mange sundhedsfaglige grupper, er håndteringen af uspecifikke lænderygsmarter kompleks.

Behandling af akutte uspecifikke lænderygsmarter

Målet med behandlingen af akutte uspecifikke lænderygsmarter er langt hen ad vejen gennem information og kort oplæring i smertemestring at opnå, at patienten fortsætter eller genoptager normal aktivitet og hindre, at tilstanden bliver kronisk. Der kan tilbydes individuelt tilpasset patientuddannelse, hvis lægen vurderer, at det kan øge patientens egenomsorg. På nuværende tidspunkt har specifikke behandlingstiltag, såsom mave- eller rygvøvelser, ingen dokumenteret større effekt på akutte lænderygsmarter, hvorfor patienter kun kan opfordres til at opretholde normal aktivitet. [1,3]. Manuel behandling, såsom manipulation eller mobilisering kan også anvendes med smertelindrende effekt, men evidensen for langtidseffekten for dette er ligeledes begrænset [11].

Behandling af subakutte og kroniske uspecifikke lænderygsmarter

Formålet med indsatser rettet mod lænderygsmarter af mere langvarig og generende karakter er at forbedre og fastholde patientens funktionsevne og øge patientens sygdoms- og smertemestring med henblik på at fastholde eller forbedre patientens helbredsrelaterede livskvalitet, samt at fastholde arbejdsmarkedstilknytning, hvor dette er relevant [3]. Da der er flere formål med behandlingen af subakutte og kroniske lænderygsmarter, kan denne med fordel være flerfacetteret og involvere både fysisk intervention og kognitiv terapi. Træningsterapi kan påvirke smerte og funktionsevne ved subakutte og kroniske lænderygsmarter, men fordi uspecifikke lænderygsmarter er forskelligartede i forhold til deres årsager og symptomer, er det ikke muligt entydigt at identificere hvilken type træning, der er effektiv. Dette skal baseres på en individuel vurdering. For patienter der har subakutte eller kroniske lænderygsmarter og lavt funktionsniveau kan multidisciplinære interventioner med involvering af egen læge, specialister i rehabilitering, ergoterapeut og psykologer være fordelagtigt [1,3].

Forebyggelse

Øvelser og træningsterapi kan i nogle tilfælde forebygge forekomst og tilbagefald af lænderygsmarter, ligesom opretholdelse af aktivitet potentielt kan reducere risikoen for, at lænderygsmarterne bliver kroniske og forværrede [1,3].

Evidens for behandling af lænderygsmarter

Evidensgrundlaget for behandling af lænderygsmarter er divergerende i forhold til den kliniske effekt af de enkelte interventioner. Sundhedsstyrelsen nuværende nationale kliniske retningslinjer er svage og beror på evidens af lav til meget lav kvalitet [9].

Henvisning til billeddiagnostik

Danske og udenlandske retningslinjer anbefaler samstemmende, at der ikke skal anvendes billeddiagnostik, såsom MR-scanning eller røntgen, ved hverken akutte, subakutte eller kroniske lænderygsmarter, medmindre der er specifikke indikationer herfor, såsom mistanke om mere alvorlig underliggende rygsygdom. Dette skyldes, at der er dårlig overensstemmelse mellem patientens symptomer og de billeddiagnostiske fund, hvorfor anvendelse af billeddiagnostik ved uspecifikke lænderygsmarter ikke forbedrer patientens prognose. Anvendelse af billeddiagnostik kan derimod skabe utryghed ved patienten, hvis der findes aldersrelaterede ændringer, og disse tolkes som patologiske. [1,3,8,9]

Til trods for at eksisterende behandlingsvejledninger og anbefalinger fraråder anvendelsen af MR-scanning til diagnostik ved uspecifikke lænderygsmærter, ses der et stigende forbrug af denne ydelse; muligvis fordi patienter efterspørger den [9,12]. Med udgangspunkt i denne potentielle overdiagnostik har Vælg Klogt, en organisation nedsat af Danske Patienter og De Lægevidenskabelige Selskaber, i 2022 udgivet en anbefaling, der i lighed med andre danske anbefalingsdokumenter og retningslinjer foreskriver, at der ikke bør foretages MR-scanninger eller røntgenundersøgelser for patienter med (nyopståede) lænderygsmærter, medmindre der er mistanke om alvorlig lidelse [13].

3.2 SelfBack app

SelfBack er et evidensbaseret og datadrevet system til brug på smartphones af patienter, hvor formålet med app'en er at facilitere, forbedre og styrke patienternes *self-management* af uspecifikke lænderygsmærter [14]. Endemålet med sundhedsteknologien er at mindske smerterelateret funktionsnedsættelse forbundet med uspecifikke lænderygsmærter [15].

SelfBack leverer *self-management* planer, som inkluderer:

- Individuelt tilpasset rådgivning ift. fysisk aktivitet,
- Fysiske øvelser, hvortil der er videoinstruktioner, som tilpasses individuelt med udgangspunkt i patientens egne mål, karakteristika, udvikling i symptomer og funktionsevne samt
- Individuelt tilpasset uddannelsesindhold i forhold til *self-management* af lænderygsmærter og patientens mål, karakteristika, mv. Uddannelsesindholdet kan indeholde information i relation til f.eks. smertehåndtering, søvn, og *mindfulness*.

De øvelser og informationer, patienterne får ved anvendelse af SelfBack er i overensstemmelse med kliniske retningslinjer for behandling af lænderygsmærter. De individuelt tilpassede *self-management* planer skabes på baggrund af CBR, en type af kunstig intelligens [16,17]. Indenfor CBR-metodologien benyttes viden fra lignende patientcases og data fra den enkelte patient som grundlag for en mere patientcentreret behandling baseret på, hvad der tidligere har vist sig at være gavnligt for andre patienter, og hvad der ikke har. De individuelt tilpassede *self-management* planer tager afsæt i et opstartsspørgeskema, som patienten udfylder, samt vedkommendes ugentlige indrapporteringer omkring blandt andet hvordan øvelsen har været at udføre, symptomer, smerteniveau, mv. Med baggrund i CBR foreslår app'en øvelser og giver information, der løbende tilpasses patientens udvikling [17].

App'en downloades til patientens egen smartphone, hvorefter patienten kan anvende denne. App'en kan downloades via App store (IOS) og Google Play (Android), men anvendelse af app'en kræver licensadgang. Appen tillader, at der anvendes data fra skridttællere, smartwatches mv. i CBR, når denne foreslår fysiske øvelser, men det er ikke et krav for anvendelse af teknologien.

Patientens behandlere har mulighed for at tilgå patientens data fra SelfBack app'en via et *Clinical Dashboard*. Behandlere har derved mulighed for at tilgå oplysninger omkring patientens træningsmængde, hyppighed af træning, hvilke øvelser, patienten er blevet foreslået og har udført, og hvilken effekt patienten har haft ved anvendelsen af app'en gennem patientens egen indrapportering af, hvilke øvelser der er gennemført, smerteniveau, symptomer, mv. Dialogen mellem patienten og behandler omkring patientens træning og udvikling kan tage udgangspunkt i disse informationer, når patienten er i kontakt med behandleren.

4 Rammer for evalueringen

Rammerne for evalueringen har til formål at afgrænse evalueringen vedrørende SelfBack app og er udarbejdet på baggrund af det godkendte evalueringsforslag. I nedenstående afsnit fremgår evalueringsspørgsmålet og den tilhørende PICO samt en uddybning af de til- og fravalg, der er taget i forbindelse med afgrænsningen af evalueringen.

4.1 Evalueringsspørgsmål og PICO

Evalueringsspørgsmål

Bør patienter, der præsenterer med uspecifikke lænderygsmarter i almen praksis, tilbydes SelfBack app som behandlingsredskab i tillæg til vanlig håndtering?

Med evalueringsspørgsmålet vurderer fagudvalget, at evalueringen vedrørende SelfBack app bedst understøttes af den PICO, der er angivet i [Tabel 1](#). PICO indeholder en beskrivelse af population, intervention, komparator, klinisk effekt- og sikkerhedsmål, samt hvilken setting, som analyse-spørgsmålet skal besvares i henhold til. For hvert klinisk effekt- og sikkerhedsmål har fagudvalget rangeret vigtigheden, angivet den ønskede måleenhed og fastsat den mindste klinisk relevant forskel (MKRF), som er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, som fagudvalget vurderer, har betydning for patientgruppen, og som i klinisk praksis er afgørende for, om SelfBack app bør anbefales. I afsnit 4 argumenterer fagudvalget for valgene heraf.

Tabel 2 - Specifikationer for PICO.

PICO	Specifikation	
Population:	Patienter (≥15 år), der præsenterer i almen praksis med en episode af uspecifikke lænderygsmarter, hvor der er gået >4 uger siden symptomdebut	
Intervention:	SelfBack app som behandlingstilbud i tillæg til vanlig praksis med indgang gennem almen praksis ⁵	
Komparator:	Vanlig praksis med indgang gennem almen praksis	
Effekt mål (vigtighed)	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Funktionsniveau (Kritisk)	Forskel i patientoplevet funktionsniveau målt med <i>Roland Morris Disability Questionnaire</i>	Ændring på 2 [18]
Helbredsrelateret livskvalitet (Kritisk)	Forskel i indeksscore målt med <i>EuroQol-5 Dimensions</i> spørgeskema	Ændring på 0,03 [19]
Handlekompetence (Kritisk)	Forskel i patientoplevet forventning til at udføre hverdagsaktiviteter trods uspecifikke lænderygsmarter målt med <i>Pain Self-Efficacy Questionnaire</i>	Ændring på 5,5 [20]

⁵ Når der i det videre evalueringsdesign skrives 'SelfBack app' refereres der til 'SelfBack app i tillæg til vanlig praksis med indgang gennem almen praksis'.

Smerteintensitet (Vigtig)	Forskel i patientoplevet smerteintensitet målt med <i>Numerical Rating Scale</i> i hvile	Ændring på 2 [21]
	Forskel i patientoplevet smerteintensitet målt med <i>Numerical Rating Scale</i> ved aktivitet	
Arbejdsevne (Vigtig)	Forskel i indeksscore målt med <i>Work Ability Index</i> spørgeskema	Ændring på 1,5 [22]
Forbrug af smertestillende medicin (Vigtig)	Forskel i det gennemsnitlige antal dage per uge med behov for at tage smertestillende medicin	Ændring på 0,5

4.1.1 Særlige afgrænsninger

Nærværende evaluering afgrænses til at inkludere SelfBack app i tillæg til vanlig praksis som intervention. Evalueringsrapporten er udarbejdet med udgangspunkt i en forventning om, at SelfBack app kræver ordineret licensadgang, hvis Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut formulerer en anbefaling heraf.

Populationen afgrænses til at inkludere patienter (≥ 15 år), der henvender sig i almen praksis med en episode af uspecifikke lænderygsmerter, hvor der er gået >4 uger siden symptomdebut.

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter med lænderygsmerter opsøger autoriserede rygbehandlere i primærsektoren som førstevalg ved ønske om behandling, herunder deres egen praktiserende læge. Jf. forventningen om, at SelfBack app kræver ordineret licensadgang, har fagudvalget vurderet, at vanlig praksis i overensstemmelse hermed skal referere til patientforløb med indgang gennem almen praksis, som har ordinationsretten. Dette skal derfor udgøre komparator for SelfBack i evalueringen.

Fagudvalget har derudover identificeret nedenstående inklusionskriterier for andre potentielle komparatorer for SelfBack:

- Patient-/brugeranvendt mobilapplikation (app) med det specifikke formål at understøtte patientens self-management i forbindelse med uspecifikke lænderygsmerter
- App'en skal indeholde individuelt tilpassede træningsplaner, der udvikles med udgangspunkt i case-based reasoning (CBR) eller tilsvarende metodik inden for kunstig intelligens
- App'en skal være i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje vedrørende håndtering af uspecifikke lænderygsmerter [1]
- App'en skal være dansksproget
- Der skal foreligge videnskabeligt publicerede, komparative studier på app'ens kliniske effekt og sikkerhed
- App'en skal være CE-godkendt, jf. Behandlingsrådets metodevejledning til evaluering af sundhedsteknologi
- Der skal foreligge relevant certificering eller dokumentation for efterlevelse af standarder for informationssikkerhed (f.eks. ISO 27001) og databeskyttelsesforordningen (*general data protection regulation* (GDPR)).

På baggrund af ovenstående inklusionskriterier har fagudvalget ikke identificeret andre relevante komparatorer end vanlig praksis til evalueringen af SelfBack.

5 Litteratursøgning

Som led i udarbejdelsen af evalueringsdesignet foretog sekretariatet i samarbejde med fagudvalget en systematisk litteratursøgning, der havde til formål at identificere eksisterende publiceret litteratur, der belyser den undersøgte sundhedsteknologi inden for de fire perspektiver, herunder Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi.

Der blev ikke identificeret nogen HTA-rapporter eller systematiske reviews, der kunne belyse de fire perspektiver, så der er foretaget en systematisk søgning efter primærlitteratur. Af denne søgning blev der identificeret i alt 34 primærstudier efter dublethåndtering i EndNote. Disse blev overleveret til ansøger, der har haft ansvar for screeningen.

Ansøger beskriver ift. evidensgrundlag følgende:

"Evidensgrundlaget tager afsæt i den tilsendte liste med studier fra PICO-søgningen i evalueringsdesignet, suppleret af nyere publiceret relevant litteratur ud fra ansøgers kendskab, samt upublicerede værker og interne analyser. Overordnet set, er data-grundlaget for de kliniske effektmål i ansøgningen (Sektion 5) primært baseret på det dansk-norske RCT-studie udført i 2021 [7]. Patientperspektivet (Sektion 6) og de organisatoriske implikationer (Sektion 7) er besvaret med afsæt i både publicerede og upublicerede kvalitative analyser, der har undersøgt brugertilfredshed og anvendelighed af SelfBack fra henholdsvis et patientperspektiv og et klinikerperspektiv. Den sundhedsøkonomiske analyse (Sektion 8) er besvaret med udgangspunkt i data fra et helt nyt cost-effectiveness studie med afsæt i data fra SelfBack RCT'en [9]."

SelfBack ansøgning s. 22

Ansøger beskriver ift. selektion af relevante studier følgende:

"SelfBack applikationen er det endelige resultat af et stort flerårigt EU-projekt, hvor adskillige facetter af den globale problematik med lænderygsmerter var i fokus; herunder det daværende evidensniveau, videnshuller, behovsaflarung, teknologiparathed for patienter og sundhedspersonale, samt udvikling og pilotafprøvning af en proof-of-concept løsning til understøttet egenhåndtering via en mobilapplikation [33]. På EU-kommissionens hjemmeside for forskningsresultater ifm. HORIZON-2020-projektet4 findes henholdsvis 19 udgivelser for leverancer med demoer, litteratursøgninger, protokoller og data management plan, samt 10 videnskabelige artikler i tidsskrifter, 26 konferenceartikler og 3 bogkapitler [33]. Alle undersøgelserne og den resulterende dokumentation fra HORIZON-2020-projektet dannede grundlag for SelfBack applikationens indhold og udseende forud for den kliniske evaluering i SelfBack RCT-studiet [7]. Den tilsendte liste over studier fra PICO-søgningen i evalueringsdesignet er screenet internt og relevante publikationer er inddraget i ansøgningen til besvarelsen af de fire overordnede perspektiver vedrørende kliniske effekter, patientperspektivet, det organisatoriske perspektiv, og sundhedsøkonomi. Der er siden modtagelsen af PICO-søgningsresultatet publiceret adskillige nye artikler og udarbejdet evalueringsrapporter på mindre kommunale projekter, hvorfor mange af kilderne ikke vil være relevante for ansøgningen, da de nye er mere retvisende for sundhedsteknologien i dag. Figur 9 illustrerer titreringen i løbet af screeningsprocessen, hvor de 34

referencer i PICO-listen er indsnævret til slutteligt at inkludere 8 referencer efter gennemført screening.”

SelfBack ansøgning s. 22-23

Ansøger beskriver desuden inklusions- og eksklusionskriterier, der stemmer overens med designet.

På baggrund af screeningen er der identificeret følgende litteratur:

Klinisk effekt og sikkerhed

To studier: Sandal et al. (2021), Kongstad et al. (2024)

Patientperspektiv

Syv studier: Svendsen et al. (2020) [2 i ansøgning], Svendsen et al. (2022a) [3 i ansøgning], Nordstoga et al. (2020) [4 i ansøgning], Svendsen et al. (2022b) [8 i ansøgning], Hurmuz et al. (2024) [38 i ansøgning], Mair et al. (2021) [40 i ansøgning] og Øverås et al. (2022) [42 i ansøgning].

Organisatoriske Implikationer

Fem studier: Stevenson et al. (2024) [34 i ansøgning], Marcuzzi et al. (2024) [35 i ansøgning], Medcom.dk (2024a) [36 i ansøgning], Medcom.dk (2024b) [37 i ansøgning], Bach et al. (2019) [39 i ansøgning]

Sundhedsøkonomi

Tolv studier: Nicholl et al. (2017) [1 i ansøgning], Kongstad et al. (2024) [9 i ansøgning], Sandal et al. (2021) [7 i ansøgning], Dansk RygDatabase (2023) [20 i ansøgning], Ferreira et al. (2021) [25 i ansøgning], NICE (2024a) [41 i ansøgning], NICE (2024b) [43 i ansøgning], Priebe et al. (2024) [44 i ansøgning], Barker et al. (2017) [45 i ansøgning], Deeney et al. (2018) [46 i ansøgning], Devlin et al. (2004) [47 i ansøgning], Cerri et al. (2014) [48 i ansøgning].

5.1 Øvrige kilder

Ansøger beskriver, at øvrigt datagrundlag er vedlagt bilag. Det øvrige datagrundlag fordeler sig således, at kilderne/artiklerne Svane et al. (2022) [49 i ansøgning]/[Bilag 11.5] og Weinkauff et al. (2024) [50 i ansøgning] berører patientperspektivet. Kilderne Digsj-projektet (intern rapport) [28 i ansøgning], [bilag 11.3], Svane et al. (2022) [49 i ansøgning]/[bilag 11.5], [Bilag 11.7] og [Bilag 11.8] berører Organisatorisk implikationer. Kilderne Dansk Sundhedssikring (2024) [13 i ansøgning], Sundhedsstyrelsen (2023) [19 i ansøgning], Dansk RygDatabase (2023) [20 i ansøgning], Danmarks Statistik (2023) [51 i ansøgning], Indenrigs- og Sundhedsministeriets Benchmarkingenhed (2024) [52 i ansøgning] vedrører sundhedsøkonomien.

5.2 Baselinekarakteristika for primærstudier

Den kliniske effekt af SelfBack er baseret på baggrund af Sandal et al. (2021) og Kongstad et al. (2024). Med henblik på at beskrive overførbare fundene til den gældende kliniske kontekst, beskrives her baselinekarakteristika for de to studier i [Tabel 3](#) og [Tabel 4](#).

Tabel 3 – Baselinekarakteristika for studiepopulationen i studiet af Sandal et al. Tabellen er kopieret fra ansøgningen.

Baselinekarakteristika	Forsøgsparticipanternes baseline karakteristika:
	Interventionsgruppe: - Kønsfordeling, n (%) - Mænd n =111 (48), kvinder n = 121 (52) - Alder, gns. (interval): 48,3 år (20-86) - BMI, gns. (interval): 27,3 (17-46) - Uddannelse >12 år, n (%): 152 (66) - Har fuldtidsarbejde, n (%): 138 (59) Lænderygssmerter: - Antal med +12 ugers varighed af aktuelle lænderygssmerter, n (%): 131 (56) - Dage med lænderygssmerter seneste 12 mdr, n (%): 1-7 dage: 11 (5) 8-30 dage: 28 (12) - over 30 dage: 96 (41) - Daglige smerter: 97 (42) - Ugentligt forbrug af smertestillende medicin, n (%): - Ingen medicin: 44 (19) 1-2 dage: 46 (20) 3-5 dage: 59 (25) - Dagligt forbrug: 83 (36) - Aktivitetsniveau (Saltin-Grimby Physical Activity Level Scale), n (%): - Stillesiddende: 15 (6) - Nogen fysisk aktivitet: 118 (51) - Rekrutteret fra, n (%): - Almen lægepraksis: 34 (15) - Fysioterapeut: 68 (29) - Kiropraktor: 81 (35) - Ambulant rygsmerteklinik: 49 (21) Komparator/kontrolgruppe: - Kønsfordeling, n (%) - Mænd n = 95 (41), kvinder n = 134 (59) - Alder (gns., interval): 46,7 år (18-81) - BMI (gns., interval): 27,8 (18-54) - Uddannelse >12 år, n (%): 145 (63) - Har fuldtidsarbejde, n (%): 143 (62) Lænderygssmerter: - Antal med +12 ugers varighed af aktuelle lænderygssmerter, n (%): 136 (59) - Dage med lænderygssmerter seneste 12 mdr, n (%): 1-7 dage: 6 (3) 8-30 dage: 33 (14) - over 30 dage: 90 (39) - Daglige smerter: 100 (44)

	• Ugentligt forbrug af smertestillende medicin, n (%): Ingen medicin: 50 (22) 1-2 dage: 39 (17) 3-5 dage: 66 (29) Dagligt forbrug: 74 (32) • Aktivitetsniveau (Saltin-Grimby Physical Activity Level Scale), n (%): Stillesiddende: 18 (8) Nogen fysisk aktivitet: 121 (53) • Rekrutteret fra, n (%): Almen lægepraksis: 34 (15) Fysioterapeut: 67 (29) Kiropraktor: 79 (35) Ambulant rygsmerteklinik: 49 (21)
--	--

Tabel 4 – Baselinekarakteristika for studiepopulationen i studiet af Kongstad et al. Tabellen er kopieret fra ansøgningen.

Baselinekarakteristika	Interventionsgruppe (SelfBack): • Kønsfordeling, n (%): Mænd; 69 (46,3), kvinder; 80 (53,7) • Alder, gns. (SD): 51,1 år (15,2) • Uddannelse <10 år, n (%): 17 (11,4) • Uddannelse 10-12 år, n (%): 47 (31,5) • Uddannelse >12 år, n (%): 85 (57,0) <i>Lænderygsmærter:</i> • Antal med +12 ugers varighed af aktuelle lænderygsmærter, n (%): 89 (59,7) • Smerteintensitet seneste uge, skala 0-10, gns. (SD): 4,9 (1,9) • Rekrutteret fra, n (%): Almen lægepraksis: 3 (2,0) Fysioterapeut: 43 (28,9) Kiropraktor: 56 (37,6) Ambulant rygsmerteklinik: 47 (31,5) Komparator / kontrol (VP): • Kønsfordeling, n (%): Mænd; 64 (43,2), kvinder; 84 (56,8) • Alder, gns. (SD): 50,3 år (13,8) • Uddannelse <10 år, n (%): 14 (9,5) • Uddannelse 10-12 år, n (%): 51 (34,5) • Uddannelse >12 år, n (%): 83 (56,1) <i>Lænderygsmærter:</i> • Antal med +12 ugers varighed af aktuelle lænderygsmærter, n (%): 98 (66,2) • Smerteintensitet seneste uge, skala 0-10, gns. (SD): 4,9 (1,8) • Rekrutteret fra, n (%): Almen lægepraksis: 4 (2,7) Fysioterapeut: 44 (29,7) Kiropraktor: 55 (37,2) Ambulant rygsmerteklinik: 45 (30,4)
------------------------	---

Fagudvalgets vurdering af den inkluderede litteratur

Fagudvalget vurderer, at litteratursøgningen og screeningen er foretaget korrekt i henhold til designet. De to artikler, der udgør grundlaget for resultaterne i klinisk effekt og sikkerhed; hhv. Sandal et al. (2021) og Kongstad et al. (2024) bygger på et randomiseret kontrolleret forsøg, foretaget i Danmark og Norge. Fagudvalget bemærker, at kun et fåtal af patienterne, der indgår i studierne, er rekrutteret gennem almen praksis (Sandal et al.: 15% af patienterne rekrutteret til behandlingsarmen med behandling med vanlig praksis og 15% i behandlingsarmen med behandling med SelfBack app) (Kongstad et al.: 2,7 % af patienterne rekrutteret til behandlingsarmen med behandling med vanlig praksis og 2,0 % i behandlingsarmen med behandling med SelfBack app. Resten af patienterne er rekrutteret til studiet gennem fysioterapeuter, kiropraktorer og rygsmersteklinik. Jf. evalueringsspørgsmålet i nærværende rapport er fokus for evalueringen patienter, der præsenterer i almen praksis med uspecifikke lænderygsmerter, hvorved disse patienter kun er repræsenteret i ringe grad i den population, der undersøges i studierne.

Fagudvalget vurderer, at rekrutteringen af flere patienter ved fysioterapeuter, kiropraktorer og rygklinikken kan skyldes designet af det kliniske studie. Fagudvalget vurderer, at patienternes karakteristika og prognose ikke betinges af, hvor de er rekrutteret henne i relation til det kliniske studie, men bemærker, patienter rekrutteret ved fysioterapeuter, kiropraktorer og rygklinikker potentielt præsenterer med andre karakteristika end patienter, der præsenterer i almen praksis med uspecifikke rygsmerter, f.eks. ved anden socioøkonomisk status, øget kompliance eller motivation for behandlingen. Dette er understøttet af Marcuzzi et al. (2024), der beskriver at kompliance i deres studie fra sekundærsektoren er lavere end kompliance i Sandal et al. (2021), foretaget i primærsektoren.

Da der ikke er data til at understøtte, at der er klinisk forskel på patienter, der præsenterer sig i almen praksis og ved andre behandlere, accepterer fagudvalget ansøgers patientpopulation.

6 Klinisk effekt og sikkerhed

I dette afsnit belyses, hvordan anvendelsen af SelfBack app forventes at påvirke den kliniske effekt af behandlingen for de respektive effektmål:

- Fysisk funktionsniveau (Afsnit 6.1.1)
- Handlekompetence (Afsnit 6.1.2)
- Helbredsrelateret livskvalitet (Afsnit 6.1.3)
- Smerteintensitet (Afsnit 6.1.4)
- Arbejdsevne (Afsnit 6.1.5)
- Forbrug af smertestillende medicin (Afsnit 6.1.6)

Desuden vil afsnittet belyse sikkerheden ved anvendelsen af SelfBack app, samt hvilken rolle aktivtetsmåleren i appen har haft i de inkluderede studier.

6.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed er baseret på den litteratursøgning, som præsenteres i det følgende afsnit. I afsnittet præsenteres ansøgers inkluderede studier, samt hvordan data er behandlet og analyseret.

6.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

SelfBack beskriver i deres ansøgning følgende vedrørende litteratursøgning af primær- og sekundærlitteratur til besvarelse af klinisk effekt og sikkerhed:

"Tabel nedenfor er der angivet to publikationer på samme studie, for hvilke de kliniske effekter for SelfBack App i tillæg til VP af lænderygsmerter er rapporteret. SelfBack App i forlængelse af VP er valideret under et RCT-studie [7], med førende forskere inden for muskelskeletlidelser. RCT-studiet blev udført med deltagelse af danske og norske patienter (317 danske og 144 norske). De observerede kliniske effekter er således fra et studiedesign, som er øverst i evidenshierarkiet, og størstedelen af deltagerne er danske, hvorfor resultaterne kan forventes at være generaliserbare til den øvrige danske befolkning med prævalente lænderygsmerter. Under afsnit 5.2.4.2 i afrapporteringen af klinisk effekt for helbredsrelateret livskvalitet, anvendes Kongstad et al. [9] som supplement til de rapporterede effekter i RCT-studiet. I den sundhedsøkonomiske analyse af SelfBack App i tillæg til VP af lænderygsmerter rapporteres ændringen i helbred relateret livskvalitet udelukkende for den danske subgruppe af SelfBack RCT-populationen, som an ses for særligt relevant i den nærværende ansøgning om godkendelse hos Behandlingsrådet."

Reference (første-forfatter, år)	Identifikations-nr. (PMID, NCT)	Intervention	Komparator	Anvendt ved klinisk effektmål
[7] Sandal et al., 2021	PMID: 34338710	SelfBack + VP	VP	1, 2, 3, 4, 5, 6
[9] Kongstad et al. 2024	NCT03798288	SelfBack + VP	VP	2
Upublicerede tal fra Sandal et al. 2021 RCT	N/A	SelfBack + VP	VP	6

Tabel 3. (ansøgningsskabelonens Tabel 2) Angivelse af studier anvendt i analysen af klinisk effekt og sikkerhed.

SelfBack ansøgning s. 25

Fagudvalgets vurdering af litteraturscreening og inkluderede studier

Fagudvalget vurderer, at litteratursøgningen og screeningen er foretaget korrekt i henhold til designet.

6.1.2 Databehandling og analyse

SelfBack har både præsenteret resultaterne for hvert effektmål individuelt for hvert af de inkluderede studier, og har foretaget en metaanalyse, der samler resultaterne af den supplerende litteratur til effektmålene.

For opgørelsen af resultater for hvert af de inkluderede studier beskriver ansøger følgende tabel:

Reference & Identifikationsnr: Sandal et al. [7], PMID: 34338710							
Effektmål	Gruppe	N	Baseline værdi Gns. (SD)	9 mdr. follow-up Gns. (SD) / [CI]	Absolut effektforskel Estimeret effektforskel Gns. [95 % CI]	Relativ effektforskel Estimeret effektforskel [95 % CI]	Metode
Fysisk funktionsniveau: opgjort med RMDQ efter 9 måneder (ændring fra baseline)	SelfBack gruppe	232	10,4 (4,4)	6,0 (5,3)	-0,88 [-1,64; -0,11]	NA	ITT-analyse Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	Komparator	229		6,9 (5,6)			
Fysisk funktionsniveau: Antal personer med ≥4 RMDQ score (ændring fra baseline)	SelfBack gruppe	170	NA	56% OR = 2,45 [1,53 - 3,92]	6,1% OR = 1,63 [1,04; 2,55]	RR = 1,24 [1,01; 1,53]	Complete case. Justeret med en generalized estimated equation logistisk model
	Komparator	182		45% OR = 1,5 [1,05 - 2,14]			
Fysisk funktionsniveau: Antal personer med ≥4 RMDQ score (ændring fra baseline)	SelfBack gruppe	232	NA	40,9% OR = 1,34 [0,99; 1,81]	5,1% OR = 1,31 [0,84; 2,041]	RR = 1,14 [0,783; 1,661]	ITT-analyse Ikke justeret for variable anvendt til stratificering
	Komparator	229		35,8% OR = 1,02 [0,74; 1,41]			
Livskvalitet opgjort med EQ-5D-SL efter 9 måneder (ændring fra baseline)	SelfBack gruppe	232	0,70 (0,13)	0,78 (0,13)	0,02 [0,00; 0,05]	NA	ITT-analyse Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	komparator	229		0,76 (0,14)			

Handlekompetence opgjort med PSEQ 9 måneder (ændring fra baseline)	SelfBack gruppe	232	44,1 (11,0)	50,2 (9,7)	3,25 [1,71; 4,79]	NA	ITT-analyse. Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	komparator	229		46,9 (11,0)			
Smerteintensitet (ugegennemsnit) opgjort via NRS 0-10 skala 9 måneder (ændring fra baseline)	SelfBack gruppe	232	4,9 (1,9)	3,0 (2,3)	-0,69 [-1,07; -0,30]	NA	ITT-analyse. Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	komparator	229		3,7 (2,4)			
Smerteintensitet (værste smerte) opgjort via NRS 0-10 skala 9 måneder (ændring fra baseline)	SelfBack gruppe	232	6,6 (1,9)	4,0 (2,6)	-1,0 [-1,45; -0,56]	NA	ITT-analyse. Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	komparator	229		5,0 (2,8)			
Arbejdsevne opgjort via WAI 1- item selvrapporteret spørgeskema.	SelfBack gruppe	232	6,7 (2,0)	7,5 (1,9)	0,23 [-0,16; 0,62]	NA	ITT-analyse. Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	komparator	229		7,3 (2,9)			
Forbrug af smertestillende medicin ≥ 1 dag om ugen	SelfBack gruppe	169	367 af 461 = 79,6%	88,8% OR = 2,03 [1,27; 3,23]	1% OR = 0,94 [0,50; 1,73]	RR = 1,01	Complete case. Justeret OR. Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	komparator	181		87,8% OR = 2,17 [1,41; 3,33]			

Forbrug af smertestillende medicin ≥ 1 dag om ugen	SelfBack gruppe	232	367 af 461 = 79,6%	91,8% OR = 2,87 [1,70; 4,83]	1,4% OR = 1,19 [0,58; 2,44]	RR = 1,02 [0,96; 1,08]	ITT analyse. Ikke-justeret OR for variable anvendt til stratificering af grupper.
	komparator	229		90,4% OR = 2,41 [1,47; 3,95]			
Ændring i antal dage om ugen med smertestillende medicin (Data-on-file fra RCT-studiet, fremgår ej af publikation)	SelfBack gruppe	232	NA	+0,87 dage* [0,63; 1,11]	+0,37 dage [0,02; 0,72]	NA	ITT analyse. Poolet gennemsnit af respondenternes fordeling over de fire svarmuligheder
	komparator	229		+0,50 dage* [0,25; 0,75]			

Tabel 5A. (ansøgningsskabelonens Tabel 3). Resultater fra Sandal et al. [7] inkluderet i analysen af klinisk effekt og sikkerhed. *3 mdr opfølgning

Reference og identifikationsnr: Kongstad et al. [9], NCT03798288							
Effektmål	Gruppe	N	Baseline værdi Gns. (SD)	9 mdr. follow-up Gns. (SD)	Absolut effektforskel	Relativ effektforskel	Metode
					Estimeret effektforskel [95 % CI]	Estimeret effektforskel [95 % CI]	
Helbredsrelateret livskvalitet opgjort via EQ-5D-5L for den danske subpopulation af Sandal et al. [7]	SelfBack gruppe	149	0,79 (0,18)	0,86 (0,16)	0,03 [0,01; 0,05]	NA	ITT analyse Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	Komparator	148	0,77 (0,18)	0,80 (0,21)			

Tabel 5B. (ansøgningsskabelonens Tabel 4). Resultater fra Kongstad et al. [9] inkluderet i analysen af klinisk effekt og sikkerhed.

SelfBack ansøgning s. 34-36

For den komparative analyse af intervention versus komparator beskriver ansøger følgende:

Som angivet i Sandal et al. [7] og Kongstad et al. [9], er de statistiske analyser for samtlige effektmål, der fremgår af Tabel 4A og Tabel 4B, udført efter ITT-princippet, hvor de kliniske effekter målt ved follow-up inkluderer eventuelle drop-outs fra interventions- og komparatorgrupperne. De rapporterede effekter afspejler således den gennemsnitlige oplevede effekt for hver patient inkluderet ved baseline i studiet uagtet forskelle i brugsmønstre af SelfBack applikationen og andre ydelser i sundhedssystemet. For at eliminere potentiel indflydelse af baselineforskelle mellem grupperne

på follow-up værdierne, blev en indskrænket longitudinel dataanalyse udarbejdet, hvor begge gruppers follow-up værdier blev sammenlignet med det totale baseline gennemsnit for alle deltagere på tværs af begge grupper [7]. Alle follow-up værdier var jf. evidensbaserede retningslinjer for rapportering af kliniske studier (CONSORT5) justeret for de samme variable (patientkarakteristikker), som var anvendt til at stratificere randomiseringen.

SelfBack ansøgning s. 37

Desuden beskriver ansøger, at der er foretaget følgende følsomhedsanalyser og en complete-case-analyse:

"Forudbestemte følsomhedsanalyser i forbindelse med RCT-studiet inkluderede: 1) Imputation af manglende data vha. en multivariat normal tilgang og 20 imputerede datasæt; 2) En complete case analyse, der indeholdt patienter med data for alle follow-up tidspunkter; og 3) En per-protokol analyse med patienter, der havde en tilstrækkelig anvendelse af SelfBack Appen med mindst 6 genererede ugeplaner af 12 mulige [7].

I en complete-case-analyse i RCT-studiet blev der anvendt en logistisk Generalized Estimating Equations model [56] til at estimere OR for at opnå mindst en 2- eller 4-punkts forbedring i RMDQ-scoren fra baseline til hvert follow-up tidspunkt, og som var justeret for variable anvendt til stratificering ved baseline. Lignende analyser blev udført for at estimere OR for sekundære binære udfald, der blev defineret i henhold til klinisk relevante grænseværdier. For at sikre Tabel 5A er både complete-case resultaterne og ITT-resultaterne præsenteret for de to effektmål: 'ændring i antal personer med ≥ 4 forbedring i RMDQ score' og 'ændring i antal personer med $1\geq$ dags forbrug af smertestillende medicin om ugen'."

SelfBack ansøgning s. 37

Fagudvalget vurderer, at intention-to-treat analysen er den mest pålidelige af analyserne.

Vedrørende sammenligningen for effekten af helbredsrelateret livskvalitet beskriver ansøger følgende:

"Den sundhedsøkonomiske analyse af SelfBack blev udarbejdet af en uafhængig forskningsenhed på SDU, og afrapporteringen heraf er netop publiceret den 5. september 2024 [9]. Afrapporteringen var guidet af standardiserede retningslinjer for rapportering af økonomiske evalueringer (CHEERS) [57], og af guidelines for udarbejdelse af sundhedsøkonomiske undersøgelser sammen med kliniske studier [58]."

SelfBack ansøgning s. 38

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse

Fagudvalget vurderer, at databehandlingen og de statistiske analyser er foretaget korrekt i forhold til designet.

6.2 Resultatgennemgang

I følgende afsnit vil resultaterne af de komparative analyser rapporteres og kommenteres på.

6.2.1 Fysisk Funktionsniveau <Kritisk>

Jævnfør evalueringsdesignet er ansøger anmodet om at afdække effekten af anvendelsen af SelfBack på patientens fysiske funktionsniveau, hvilket er et kritisk effektmål. Fysisk funktionsniveau bør måles ved hjælp af Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) som er et internationalt anerkendt instrument til vurdering af funktionsniveauet hos patienter med uspecifikke længderygsmerter. Fagudvalget har fastsat en MKRF på 2 point. Ansøger beskriver vedrørende dette effektmål følgende:

"Funktionsniveau måles via RMDQ, der er et 24-item spørgeskema, hvor patienten svarer ja/nej til at opleve diverse symptomer, som er relateret til patientens funktionsniveau. Målet er at reducere antallet af oplevede symptomer hos patienten [61]. Ved baseline var den samlede gennemsnitlige RMDQ-score på 10,4 for kontrolgruppen og interventionsgruppen ud af maksimalt 24 point. Jo lavere score, des bedre funktionsniveau. Ved 3 mdr. follow-up havde interventionsgruppen med SelfBack (n = 232) en gennemsnitlig RMDQ-score på 6,7 (SD 4,7). Ved 9 mdr. follow-up var den gennemsnitlige RMDQ-score yderligere faldet til 6,0 (SD 5,3) for interventionsgruppen. Til sammenligning sluttede kontrolgruppen (n = 229) med en RMDQ-score på 7,4 (5,4) efter 3 mdr. follow-up og 6,9 (SD 5,6) efter 9 mdr. follow-up. Dette indikerer en gennemsnitlig potentiel forbedring på -0,88 (95% CI: -1,64; -0,11) i RMDQ-score ved implementering af SelfBack sammen med VP i et 9-måneders forløb frem for VP alene. Forskellen overstiger dog ikke en MKRF på 2,0, som er angivet i evalueringsdesignet. Hertil kan det tilføjes, at spredningen var lavere for interventionsgruppen med SelfBack, som indikerer, at de individuelle forbedringer i RMDQ-score svinger i samme grad eller mindre end for kontrolgruppen. I det supplementære materiale udgivet sammen med SelfBack RCT-publikationen [7] ses i eTable 1 desuden en opgørelse over følsomhedsanalyser for funktionsevne i form af complete-case og per-protokol analyse. Complete-case analysen viste en højere effektforskel mellem interventionsgruppen og kontrolgruppen på -0,97 (95% CI: -1,80; -0,14) efter 9 måneder, for deltagere der havde datapunkter ved alle opsamlingstidspunkter. Per-protokol analysen viste en mere moderat effekt forskel mellem grupperne på -0,75 (95% CI: -1,54; 0,04) efter 9 måneder, hvor kontrolgruppen blev sammenlignet med den del af interventionsgruppen, som havde 6 eller flere genererede ugeplaner i SelfBack appen (minimum 50% adherence) [7]. Disse tal indikerer, at der ved større compliance til SelfBack appen ses større fremgang for fysisk funktionsniveau sammenlignet med kontrolgruppen, dog er forskellen ikke i en størrelsesorden, som defineres klinisk relevant jf. evalueringsdesignet."

Effektmål	Gruppe	N	Baseline værdi Gns. (SD)	9 mdr. follow-up Gns. (SD) / [CI]	Absolut effektforskel Estimeret effektforskel Gns. [95 % CI]	Relativ effektforskel Estimeret effektforskel [95 % CI]	Metode
Fysisk funktionsniveau: opgjort med RMDQ efter 9 måneder (ændring fra baseline)	SelfBack gruppe	232	10,4 (4,4)	6,0 (5,3)	-0,88 [-1,64; -0,11]	NA	ITT-analyse Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	Komparator	229		6,9 (5,6)			

SelfBack ansøgning s. 38

Fagudvalgets vurdering af Fysisk Funktionsniveau

Effektmålet Fysisk Funktionsniveau er opgjort med spørgeskemaet RMDQ ved hhv. 3 og 9 måneders opfølgningstid. I designet udarbejdet af fagudvalget blev der kun efterspurgt 9 måneders opfølgningstid, men begge opfølgningstider er medtaget i rapporten, da det øgede detaljeniveau bidrager til fortolkningen af resultaterne. MKRF for effektdifferencen fastlagde fagudvalget til RMDQ-score difference på 2 point.

På baggrund af studiet af Sandal et al. (2021) beskriver ansøger, at interventionsgruppen med SelfBack (n = 232) ved 3 måneders opfølgning havde en gennemsnitlig RMDQ-score på 6,7 (SD 4,7), hvor kontrolgruppen havde en gennemsnitlig RMDQ-score på 7,4 (SD 5,4). Det er ikke afrapporteret i ansøgningen, hvorvidt denne forskel er statistisk signifikant, men differencen på ca. 0,7 point overskrider ikke MKRF på 2 point og er dermed ikke klinisk relevant. I forbindelse med høringen gjorde ansøger opmærksom på, at den eksakte værdi for gennemsnitlig RMDQ-score ved tre måneders opfølgning er -0,79 [95% CI -1,51; -0,06]. Denne forskel er statistisk signifikant, om end fortsat ikke klinisk relevant.

Ved 9 mdr. follow-up var den gennemsnitlige RMDQ-score i interventionsgruppen 6,0 (SD 5,3) og i kontrolgruppen (n = 229) en RMDQ-score på 6,9 (SD 5,6). Dette giver en effektforskel på -0,88 [95% CI -1,64; -0,11]. Denne effekt er statistisk signifikant, men opnår ikke den MKRF på 2 point og er dermed ikke klinisk relevant. Fagudvalget vurderer på baggrund af disse resultater, at Selfback ikke bidrager til bedre fysisk funktionsniveau end vanlig behandling.

I ansøgningen er der medtaget andre opgørelsesmetoder til dette effektmål; dels en per-protokol analyse og en complete-case analyse. Disse analyser er ikke medtaget i rapporten, da fagudvalget vurderer, at de ikke bidrager yderligere til fortolkningsgrundlaget for effektmålet.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for Funktionsniveau er overførbare til den danske kliniske, dog med det forbehold, at evidenskvaliteten jf. GRADE-vurderingen er lav, og tiltroen til resultaterne dermed er lav.

6.2.2 Handlekompetence <Kritisk>

Jævnfør evalueringsdesignet er ansøger anmodet om at afdække effekten af anvendelsen af SelfBack på patientens Handlekompetence (*self-efficacy*), hvilket vedrører en persons individuelle vurdering af egne evner til at udføre bestemte handlinger og er et kritisk effektmål. Handlekompetence bør måles ved hjælp af *Pain Self-Efficacy Questionnaire* (PSEQ). Fagudvalget har fastsat MKRF til 5,5 point. Ansøger beskriver for dette effektmål følgende:

Handlekompetence måles via PSEQ, som er et selvrapporteret 10-item spørgeskema, hvor patienten for hvert spørgsmål skal vurdere sin enighed i et udsagn relateret til egen oplevet handlekompetence i relation til smerter på en skala fra 0-6 [63].

Ved baseline var den gennemsnitlige PSEQ-score for kontrolgruppen og interventionsgruppen på 44,1 (SD 11,0) ud af maksimalt 60 point. Jo højere score, des bedre handlekompetence. Ved 9 mdr. follow-up var interventionsgruppens gennemsnitlige handlekompetence på 50,2 (SD 9,7), og kontrolgruppens var 46,9 (SD 11,0). Den gruppevis forskel i PSEQ score ved 9 mdr. var på 3,25 (95% CI: 1,71; 4,79), som favoriserer interventionsgruppen. Forskellen overstiger dog ikke den angivne MKRF på 5,5 jf. evalueringsdesignet.

SelfBack ansøgning s. 40

Reference & Identifikationsnr: Sandal et al. [7], PMID: 34338710							
Effekt mål	Gruppe	N	Baseline værdi Gns. (SD)	9 mdr. follow-up Gns. (SD) / [CI]	Absolut effekt forskel Estimeret effekt forskel Gns. [95 % CI]	Relativ effekt forskel Estimeret effekt forskel [95 % CI]	Metode
Handlekompetence opgjort med PSEQ 9 måneder (ændring fra baseline)	SelfBack gruppe	232	44,1 (11,0)	50,2 (9,7)	3,25 [1,71; 4,79]	NA	ITT-analyse. Statistisk signifikans (præcision) ved 2- sided test (P < .05)
	komparator	229		46,9 (11,0)			

Fagudvalgets vurdering af effektmålet Handlekompetence

Effektmålet Handlekompetence er opgjort med spørgeskemaet PSEQ ved 9 måneders opfølgningstid, hvilket stemmer overens med designet. MKRF for effektdifferensen fastlagde fagudvalget til PSEQ-score difference på 5,5 point.

På baggrund af studiet af Sandal et al. (2021) beskriver ansøger, en effekt ved 9 måneders opfølgning på 3,25 point [95% CI 1,71; 4,79] til fordel for interventionsgruppen. Denne effekt er statistisk signifikant, men opnår ikke den MKRF på 5,5 point og er dermed ikke klinisk relevant. Fagudvalget vurderer på baggrund af disse resultater, at Selfback ikke bidrager til bedre handlekompetence end vanlig behandling.

I ansøgningen er der medtaget en opgørelse af handlekompetence ved hjælp af spørgeskemaet FABQ, hvilket ikke blev efterspurgt i designet. Denne opgørelse er ikke medtaget i rapporten, da fagudvalget vurderer, at dette ikke bidrager til fortolkningen af effektmålet.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for Handlekompetence er overførbare til den danske kliniske kontekst, dog med det forbehold, at evidenskvaliteten jf. GRADE-vurderingen er lav, og tiltroen til resultaterne dermed er lav.

6.2.3 Helbredsrelateret livskvalitet <Kritisk>

Jævnfør evalueringsdesignet er ansøger anmodet om at afdække effekten af anvendelsen af Self-Back på patientens Helbredsrelaterede livskvalitet, hvilket er et kritisk effektmål. Helbredsrelateret livskvalitet bør måles ved hjælp af det generiske instrument EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) spørgeskema bestående af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Fagudvalget har fastsat en MKRF på 0,03 i indeksscore. Ansøger beskriver følgende til dette effektmål:

"Effektestimatet for helbredsrelateret livskvalitet i den samlede dansk-norske RCT-population fremgår af Tabel 5A. Effektestimatet for helbredsrelateret livskvalitet for den danske sub-population i RCT-studiet blev analyseret i forbindelse med den nye

sundhedsøkonomiske analyse [9], hvor omkostningseffektiviteten af SelfBack blev undersøgt i en dansk kontekst. Disse tal fremgår af Tabel 5B. Sidstnævnte effektestimater for den danske sup-population i RCT-studiet er det mest generaliserbare mål til den generelle population med lænderygsmærter i Danmark, som ansøger har, og estimatet er desuden forbundet med de øvrige analyser vedrørende sundhedsøkonomi, der fremgår af sektion 8.

De 297 danske personer i RCT-studiet var fordelt over 149 personer i interventionsgruppen og 148 personer i kontrolgruppen. Den gennemsnitlige baselineværdi for helbredsrelateret livskvalitet målt via EQ-5D-5L med danske præferencevægte [62] var for interventionsgruppen på 0,79 (SD 0,18) og for kontrolgruppen på 0,77 (SD 0,18). Ved 9 mdr. follow-up var den gennemsnitlige EQ-5D indeks score for interventionsgruppen på 0,86 (SD 0,16), hvor kontrolgruppen opnåede en gennemsnitlig EQ-5D score på 0,80 (SD 0,21). Den gruppevis forskel mellem interventions- og kontrolgruppen var således på 0,03 (95% CI: 0,01; 0,05), som favoriserer interventionsgruppen. Forskellen svarer til den angivne MKRF i evalueringsdesignet. Der var en mindre forskel i gruppegennemsnittene ved baseline. Dette vurderes ikke at have været til interventionsgruppens umiddelbare fordel, da et højere udgangspunkt skaber et mindre loft for en potentiel forbedring. Interventionsgruppen havde således marginalt dårligere forudsætninger for en stigning i helbredsrelateret livskvalitet sammenlignet med kontrolgruppen baseret på gruppernes udgangspunkt. Det bemærkes, at EQ-5D-5L resultatet for den samlede RCT-population jf. Tabel 5A og [7] blev en gruppevis forskel på 0,02 (95% CI: 0,00; 0,05), som er en hundrededel lavere end for den danske subgruppe alene. Det tyder på, at de norske deltagere ikke har haft den samme oplevede effekt af SelfBack vedrørende livskvalitet som de danske. Årsagen hertil er ukendt, men eventuelle forskelle i vanlig behandling af rygsmærter og øvrige kulturelle forskelle mellem Danmark og Norge kan være en faktor.

SelfBack ansøgning s. 39

Reference & Identifikationsnr: Sandal et al. [7], PMID: 34338710							
Effektmål	Gruppe	N	Baseline værdi Gns. (SD)	9 mdr. follow-up Gns. (SD) / [CI]	Absolut effektforskel	Relativ effektforskel	Metode
					Estimeret effektforskel Gns. [95 % CI]	Estimeret effektforskel [95 % CI]	
Livskvalitet opgjort med EQ-5D-5L efter 9 måneder (ændring fra baseline)	SelfBack gruppe	232	0,70 (0,13)	0,78 (0,13)	0,02 [0,00; 0,05]	NA	ITT-analyse Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	komparator	229		0,76 (0,14)			

Fagudvalgets vurdering af effektmålet Helbredsrelateret livskvalitet

Effektmålet Helbredsrelateret livskvalitet er opgjort med spørgeskemaet EQ-5D ved 9 måneders opfølgningstid, hvilket stemmer overens med designet. MKRF for effektdifferencen fastlagde fagudvalget til en indeksscore difference på 0,03 point.

På baggrund af studiet af Sandal et al. (2021) beskriver ansøger en effekt ved 9 måneders opfølgning på Effekt = 0,02 [0,00; 0,05] til fordel for interventionsgruppen. Denne effekt er ikke statistisk signifikant, og opnår ikke den MKRF på 0,03 point og er dermed ikke klinisk relevant.

I ansøgningen er der yderligere medtaget en opgørelse af Helbredsrelateret livskvalitet på den danske subpopulation af studiet, publiceret i Kongstad et al. (2024), hvilket ikke blev efterspurgt i designet. Denne opgørelse er medtaget, da fagudvalget vurderer, at dette er særlig relevant for overførbareheden til den danske kliniske kontekst. Desuden er resultaterne på de danske patienter anvendt i de indeværende sundhedsøkonomiske analyser. På baggrund af analysen af den danske subpopulation, udgivet i Kongstad et al. (2024), beskriver ansøger en effekt ved 9 måneders opfølgning på Effekt = 0,03 point [0,01; 0,05]. Efter dialog med ansøger er det afklaret, at dette effektestimat var forkert beregnet og at den korrekte effektdifference er 0,04. Det var dog ikke muligt for ansøger at beregne konfidensintervallet, da de ikke længere har adgang til data.

Da konfidensintervallet mangler, er det ikke muligt at vurdere, om der er en statistisk signifikant eller klinisk relevant forskel i effektmålet 'Helbredsrelateret livskvalitet' mellem SelfBack og vanlig behandling. Det skal dog bemærkes, at selve effektestimatet, foruden hensynstagningen til usikkerheden i form af konfidensintervallet, er klinisk relevant. Fagudvalget vurderer på baggrund af resultaterne, at SelfBack potentielt bidrager til bedre helbredsrelateret livskvalitet end vanlig behandling, men at evidenskvaliteten jf. GRADE-vurderingen er meget lav, og tiltroen til resultaterne dermed er meget lave.

6.2.4 Smerteintensitet <Vigtigt>

Jævnfør evalueringsdesignet er ansøger anmodet om at afdække effekten af anvendelsen af SelfBack på patientens Smerteintensitet, hvilket er et vigtigt effektmål. Smerteintensitet bør måles ved hjælp af den numeriske rangskala (*Numeric Rating Scale, NRS (0-10)*). Med måleredskabet indikerer 0 smertefrihed, imens 10 indikerer de værste tænkelige smerter. I litteraturen er der identificeret en generaliseret MKRF for populationer med kroniske smerter på 2 i smertereduktion på NRS. Ansøger beskriver vedrørende dette effektmål følgende:

Som beskrevet i sektion 5.2.2 præsenteres der effektestimater for den gennemsnitlige smerteintensitet i den forgangne uge på en NRS 0-10 skala som indikator for smerteintensiteten i hvile, og den værste oplevede smerte i den forgangne uge er på en NRS 0-10 skala anvendt som indikator for smerteintensitet under aktivitet. I RCT-studiet [7] havde interventions- og kontrolgruppen et gennemsnitligt smerteniveau i den forgangne uge på 4,9 (SD 1,9) ved baseline. Ved 9 mdr. follow-up havde interventionsgruppen et smerteniveau i den forgangne uge på 3,0 (SD 2,3) i gennemsnit, hvor der for kontrolgruppen var et gennemsnitligt smerteniveau på 3,7 (SD 2,4). Den gruppevis forskel for indikatoren for smerteintensiteten i hvile var således på -0,69 i gennemsnit (95% CI: -1,07; -0,30) efter 9 mdr. Som indikator for smerteintensitet ved aktivitet var det værste oplevede smerteniveau i den forgangne uge gennemsnitligt på 6,6 (SD 1,9) for interventions- og kontrolgruppen ved baseline. Efter 9 mdr. var det værste oplevede smerteniveau i den forgangne uge for interventionsgruppen gennem

snitligt på 4,0 (SD 2,6) og for kontrolgruppen gennemsnitligt på 5,0 (SD 2,8). Dette udgør en gruppevis forskel på -1,0 (95% CI: -1,45; -0,56). Selv om resultaterne favoriserer interventionsgruppen i et statistisk signifikant niveau baseret på konfidensintervaller er begge effektestimater for den gruppevis forskel i smerteintensitet ikke højere end den angivne MKRF på 2,0 jf. evalueringsdesignet.

SelfBack ansøgning s. 41

Reference & Identifikationsnr: Sandal et al. [7], PMID: 34338710							
Effektmål	Gruppe	N	Baseline værdi Gns. (SD)	9 mdr. follow-up Gns. (SD) / [CI]	Absolut effektforskel Estimeret effektforskel Gns. [95 % CI]	Relativ effektforskel Estimeret effektforskel [95 % CI]	Metode
Smerteintensitet (ugegennemsnit) opgjort via NRS 0-10 skala 9 måneder (ændring fra baseline)	SelfBack gruppe	232	4,9 (1,9)	3,0 (2,3)	-0,69 [-1,07; -0,30]	NA	ITT-analyse. Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	komparator	229		3,7 (2,4)			
Smerteintensitet (værste smerte) opgjort via NRS 0-10 skala 9 måneder (ændring fra baseline)	SelfBack gruppe	232	6,6 (1,9)	4,0 (2,6)	-1,0 [-1,45; -0,56]	NA	ITT-analyse. Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	komparator	229		5,0 (2,8)			

Fagudvalgets vurdering af effektmålet Smerteintensitet

Effektmålet Smerteintensitet er defineret som den gennemsnitlige smerte, som personen i gennemsnit har oplevet i den sidste uge, opgjort via NRS ved 9 måneders opfølgningstid, hvilket stemmer overens med designet. MKRF for effektdifferencen fastlagde fagudvalget til en NRS-score difference på 2 point.

På baggrund af studiet af Sandal et al. (2021) beskriver ansøger, en effekt ved 9 måneders opfølgning på -0,69 point [95 % CI -1,07; -0,30] til fordel for interventionsgruppen. Denne effekt er statistisk signifikant, men opnår ikke den MKRF på 2 point og er dermed ikke klinisk relevant.

I ansøgningen er der yderligere medtaget en opgørelse af Smerteintensitet defineret som den værste smerte, som patienten har oplevet i den seneste uge, opgjort via NRS ved 9 måneders opfølgningstid, hvilket ikke blev efterspurgt i designet. Fagudvalget vurderer, at denne opgørelsesmetode også er informativ, men skal fortolkes med forbehold, da der ikke er prædefineret en MKRF på denne opgørelsesmetode. Effekten ved denne opgørelsesmetode er rapporteret til -1,0 point [95% CI -1,45; -0,56] til fordel for interventionsgruppen, hvilket er en statistisk signifikant effektforskel. Fagudvalget vurderer ikke, at denne forskel er klinisk relevant. Fagudvalget vurderer på baggrund af disse resultater, at SelfBack ikke bidrager til lavere smerteintensitet end vanlig behandling.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for Smerteintensitet er overførbare til den danske kliniske kontekst, dog med det forbehold, at evidenskvaliteten jf. GRADE-vurderingen er lav og tiltroen til resultaterne dermed er lav.

6.2.5 Arbejdsevne <Vigtigt>

Jævnfør evalueringsdesignet er ansøger anmodet om at afdække effekten af anvendelsen af SelfBack på patientens Arbejdsevne, hvilket er et vigtigt effektmål. Arbejdsevnen skal vurderes ved hjælp af spørgeskemaet *Work Ability Index* (WAI), som er et selvrapporteret værktøj til at indfange patientens arbejdsevne. Fagudvalget har fastlagt en MKRF på 1,5 i reduktion for dimensionen 'current work ability compared with the life-time best'. Ansøger beskriver vedrørende dette effektmål følgende:

Ansøger gør opmærksom på, at der under sektion 4.2.5 på side 12 i evalueringsdesignet er angivet følgende: I litteraturen er der identificeret en MKRF for populationen med kroniske lænderyg- og bensmerter på 1,5 i reduktion for dimensionen 'current work ability compared with the life-time best'. Fagudvalget vurderer, at denne skal udgøre MKRF i nærværende evaluering. Det må antages, at der er tale om en ønsket stigning i nuværende arbejdsevne, og ikke en reduktion som beskrevet ovenfor, hvorfor besvarelsen tager udgangspunkt heri. Nedenfor præsenteres Self Back RCT-studiets resultater for arbejdsevne, hvorefter disse relateres til MKRF. Arbejdsevne er blev målt via WAI single-item question [65,64], som er en selvrapporteret besvarelse for, hvor god patientens nuværende arbejdsevne er på en skala fra 0-10 sammenlignet med deres i livet hidtil bedste arbejdsevne. 42 Ved baseline var den gennemsnitlige selvrapporterede arbejdsevne på tværs af både kontrol- og interventionsgruppe på 6,7 (SD 2,0). Ved 9 mdr. var den gennemsnitlige arbejdsevne for interventionsgruppen målt til 7,5 (SD 1,9). For kontrolgruppen var der en lignende udvikling, hvor der efter 9 måneder blev målt en gennemsnitlig arbejdsevne på 7,3 (SD 2,0). Trods en lidt højere gennemsnitlig stigning i WAI hos interventionsgruppen end kontrolgruppen, er forskellen ikke statistisk signifikant baseret på en gruppevis for skel på 0,23 (95% CI: -0,16; 0,62).

SelfBack ansøgning s. 42

Reference & Identifikationsnr: Sandal et al. [7], PMID: 34338710							
Effektmål	Gruppe	N	Baseline værdi Gns. (SD)	9 mdr. follow-up Gns. (SD) / [CI]	Absolut effektforskel	Relativ effektforskel	Metode
					Estimeret effektforskel Gns. [95 % CI]	Estimeret effektforskel [95 % CI]	
Arbejdsevne opgjort via WAI 1-item selvrapporteret spørgeskema.	SelfBack gruppe	232	6,7 (2,0)	7,5 (1,9)	0,23 [-0,16; 0,62]	NA	ITT-analyse. Statistisk signifikans (præcision) ved 2-sidet test (P < .05)
	komparator	229		7,3 (2,9)			

Fagudvalgets vurdering af effektmålet Arbejdsevne

Effektmålet Arbejdsevne er opgjort med spørgeskemaet WAI ved 9 måneders opfølgningstid, hvilket stemmer overens med designet. MKRF for effektdifferencen fastlagde fagudvalget til WAI-score difference på 1,5 point.

På baggrund af studiet af Sandal et al. (2021) beskriver ansøger, en effekt ved 9 måneders opfølgning på 0,23 point [95% CI -0,16; 0,62] til fordel for interventionsgruppen. Denne effekt er ikke statistisk signifikant, og opnår ikke den MKRF på 1,5 point og er dermed ikke klinisk relevant. Fagudvalget vurderer på baggrund af disse resultater, at SelfBack ikke bidrager til bedre arbejdsevne end vanlig behandling.

I ansøgningen er der argumenteret for, at den fastsatte MKRF bør have været fastsat lavere; mellem 0,5 og 1,5 i lyset af patienternes høje baseline, der gør det svært at betydeligt forbedre dette effektmål. Fagudvalget gør opmærksom på, at effektmålet ikke ville have opnået MKRF uagtet af denne implementering.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for Arbejdsevne er overførbare til den danske kliniske kontekst, dog med det forbehold, at evidenskvaliteten jf. GRADE-vurderingen er lav, og tiltroen til resultaterne dermed er lav.

6.2.6 Forbrug af smertestillende medicin <Vigtigt>

Jævnfør evalueringsdesignet er ansøger anmodet om at afdække effekten af anvendelsen af SelfBack på patientens Forbrug af smertestillende medicin, hvilket er et vigtigt effektmål. Forbruget af smertestillende medicin skal opgøres som det gennemsnitlige antal dage per uge med behov for at tage smertestillende medicin. Fagudvalget har fastlagt en MKRF på en halv dag (0,5). Ansøger beskriver vedrørende dette effektmål følgende:

" Som beskrevet i sektion 5.2.2 blev en opgørelse af det ugentlige antal dage med forbrug af smertestillende medicin blandt RCT-populationen kompleks, når der skulle angives et konkret antal dage. Forbruget blev målt gennem et selvrapporteret spørgeskema-item, der lød: "Antal dage i den forgangne uge med ikke-receptpligtig smertestillende medicin?", hvortil der var fire svarmuligheder; 0 dage, 1-2 dage, 3-5 dage; og dagligt. Som det fremgår af Tabel 5A, er der via en per-protokol analyse opgjort, hvordan andelen af deltagere henholdsvis uden et forbrug og mindst én dag om ugen med smertestillende medicin har ændret sig efter 9 mdr. for interventions- og kontrolgruppen. Det fælles gennemsnit for begge grupperne ved baseline over personer med mindst én dag med smertestillende medicin om ugen var 79,61%. For interventionsgruppen var andelen efter 9 mdr. vokset til 88,76% (OR: 2,03, CI: 1,27; 3,23) og i kontrolgruppen var andelen vokset til 87,85% (OR: 2,17, CI: 1,41; 3,33). Det ses, at andelen af personer, der benytter smertestillende medicin, vokser, men effektestimatet vidner ikke alene om ændringer i selve medicinforbruget. For at imødekomme en afrapportering af forbruget, har ansøger af forskerne bag RCT-studiet [7] fået tilsendt en oversigt over fordelingen af gruppernes besvarelser henholdsvis ved baseline og ved 3 måneder. Efter ad hoc udregning som beskrevet i sektion 5.2.2 var der ved 3 måneder en stigning i antal dage om ugen med smertestillende medicin i interventionsgruppen på +1,22, og for kontrolgruppen var der en stigning på +0,75 dage om ugen med smertestillende medicin. Det skal igen understreges, at analysen er forbundet med stor usikkerhed, både med afsæt i den konkrete udregning men også med henblik på dataindsamlingen ud fra måden, der spørges ind til forbruget på.

Estimatet er særligt følsomt over for potentielle ugentlige udsving i medicinforbrug, idet der specifikt spørges til den forgangne uge. Såfremt den enkelte deltagers valgte svarmulighed er oprigtig, og den korrekt afspejler forbruget, viser estimatet stadig kun forskellen i medicin fordelt over to unikke uger med enten 3 eller 9 måneders mellemrum (de to opgørelser rapporteret her). Resultaterne indikerer en sandsynlighed for et højere forbrug af smertestillende medicin for både interventions- og kontrolgruppen, men grundigere undersøgelser bør foretages for at underbygge evidensgrundlaget for effekten af SelfBack + VP på forbruget af smertestillende medicin sammen lignet med VP alene. Da ansøger ikke er i besiddelse af et bedre datagrundlag for dette effektmål, må fagudvalget foretage sin vurdering ud fra den ovenstående completeness-analyse i relation til ændringer i forbruget af smertestillende medicin.”

SelfBack ansøgning s. 42-43

Reference & Identifikationsnr: Sandal et al. [7], PMID: 34338710							
Effektmål	Gruppe	N	Baseline værdi Gns. (SD)	9 mdr. follow-up Gns. (SD) / [CI]	Absolut effektforskel Estimeret effektforskel Gns. [95 % CI]	Relativ effektforskel Estimeret effektforskel [95 % CI]	Metode
Ændring i antal dage om ugen med smertestillende medicin (Data-on-file fra RCT-studiet, fremgår ej af publikation)	SelfBack gruppe	232	NA	+0,87 dage* [0,63; 1,11]	+0,37 dage [0,02; 0,72]	NA	ITT analyse. Poollet gennemsnit af respondenternes fordeling over de fire svarmuligheder
	komparator	229		+0,50 dage* [0,25; 0,75]			

Fagudvalgets vurdering af effektmålet Forbrug af smertestillende medicin

Effektmålet Forbrug af smertestillende medicin er opgjort som ændring i antal dage om ugen med smertestillende medicin, opgjort ved 9 måneders opfølgningstid, hvilket stemmer overens med designet. MKRF for effektdifferencen fastlagde fagudvalget til en halv dag (0,5).

På baggrund af studiet af Sandal et al. (2021) beskriver ansøger, en effekt ved 9 måneders opfølgning på +0,37 dage [95% CI 0,02; 0,72] i retning af interventionsgruppen. Denne effekt er statistisk signifikant, men opnår ikke den MKRF på 0,5 dage og er dermed ikke klinisk relevant. Fagudvalget vurderer på baggrund af disse resultater, at SelfBack ikke bidrager til et mindsket forbrug af smertestillende medicin end vanlig behandling.

I ansøgningen er der medtaget en opgørelse af Forbrug af smertestillende medicin defineret som andel patienter, der minimum tager smertestillende én dag om ugen, hvilket ikke blev efterspurgt i designet. Denne opgørelse er ikke medtaget i rapporten, da fagudvalget vurderer, at dette ikke bidrager til fortolkningen af effektmålet.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for Forbrug af smertestillende medicin er overførbare til den danske kliniske kontekst, dog med det forbehold, at evidenskvaliteten jf. GRADE-vurderingen er meget lav, og tiltroen til resultaterne dermed er meget lav.

6.2.7 Sikkerhed ved anvendelse af SelfBack

Jf. Behandlingsrådets metodevejledning for evalueringer bør belysningen af den kliniske effekt og sikkerhed i udgangspunktet inkludere sikkerhedsmæssige aspekter ved de undersøgte teknologier.

Fagudvalget har vurderet, at det ikke er muligt entydigt og med rimelighed at definere, hvad der udgør en uønsket hændelse, da begrebet kan dække over væsentligt forskelligartede hændelser af forskellig alvorlighedsgrad. I tråd hermed vurderer fagudvalget, at det ikke er meningsfuldt at kvantificere

forekomsten af de uønskede hændelser. Derfor vurderer fagudvalget, at sikkerhedsmæssige aspekter ved anvendelse af SelfBack ikke skal kvantificeres, men i stedet skal belyses i forbindelse med belysningen af Patientperspektivet. Ansøger beskriver følgende ift. Sikkerheden ved anvendelse af SelfBack:

"Det vurderes ikke, at SelfBack forøger risikoen for uønskede hændelser mere end ved udførsel af helt normale træningsøvelser der anvendes i VP i dag. Den menneskelige faktor er svær at ændre på i tilfælde med selvtræning, men der er som nævnt understøttende videoer til at kunne se korrekt udførsel af øvelserne. Der er også mulighed for at springe øvelser over, der synes for svære for brugeren af vilkårlige årsager, således det på samme måde som i et almindeligt forløb er muligt at komme med feedback til træningsøvelserne i VP. Der blev heller ikke rapporteret nogen tilfælde af uønskede hændelser relateret til brugen af SelfBack i forbindelse med SelfBack RCT'en, og der er til dato heller ikke modtaget rapporter om uønskede hændelser i NHS, hvor SelfBack nu har været anvendt i praksis i ca. 1 år."

SelfBack ansøgning s. 48

Fagudvalgets vurdering af sikkerhed ved anvendelse af SelfBack

Fagudvalget vurderer, at ansøger beskrivelse af sikkerheden ved anvendelse af SelfBack stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring; at appen ikke forøger risikoen for uønskede hændelser mere end vanlig praksis.

6.2.8 Anvendelse af aktivitetsmåler

I forbindelse med det kliniske studie vedr. SelfBacks kliniske effekt, blev SelfBack anvendt i sammenhæng med en aktivitetsmåler (Mi Band 3; Xiaomi) [18]. Ansøger skal forholde sig til, hvorvidt effekten af teknologien forventes at være relateret til anvendelsen af SelfBack app'en alene, eller om anvendelse af aktivitetsmåleren bør tilskrives betydning. Ansøger har ikke forholdt sig til, hvorvidt aktivitetsmåleren, der blev givet forsøgsdeltagerne i studiet, har drevet noget af effekten. Fagudvalget vurderer, at der er en risiko for, at aktivitetsmåleren har haft en effekt på den kliniske effekt i studiet, men da både interventionsgruppen og komparatorgruppen havde aktivitetsmåler har dette formentlig ikke foranlediget en effektforskel mellem de to grupper.

6.2.9 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

Jf. Behandlingsrådets metodevejledning er der foretaget formel evidenskvalitetsvurdering af den inkluderede litteratur, der er anvendt til at belyse Klinisk effekt og sikkerhed. Evidenskvalitetsvurderingen er foretaget vha. Cochrane's Risk of Bias tool (version 2), og GRADE. I Behandlingsrådets metodehåndbog for evalueringer er der henvisninger til nærmere beskrivelser af de anvendte evidenskvalitetsværktøjer.

6.2.9.1 Vurdering af risikoen for bias i RCT-studier

Vurderingen af studierne er foretaget ved hjælp af Cochranes Risk of Bias Tool (version 2) baseret på følgende domæner: 'bias grundet randomiseringsprocessen', 'afvigelse fra interventioner', 'manglende data om effektmål', 'måling af effektmål' og 'afrapportering'. Den samlede vurdering af risikoen for bias kategoriseres som enten 'Lav risiko for bias', 'Nogle bekymringer' eller 'Høj risiko for bias'.

Fagudvalget vurderer, at RCT-studierne ligger på lav risiko for bias, jf. [Tabel 5](#).

formaterede: Skrifttype: Ikke Fed

Tabel 5 - Oversigt over *Cochranes Risk of Bias tool* (version 2)-vurderinger.

Refe- rence	Bias grun- det rando- misering	Bias grundet afvigelser fra interventioner	Bias grundet manglende data om effektmål	Bias i må- lingen af ef- fektmål	Bias i af- rapporte- ringen	Samlet vurdering
Sandal et al. 2021	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
Kongstad et al. 2024	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav

6.2.9.2 Vurdering af tilliden til evidensens kvalitet med GRADE

For at vurdere kvaliteten af evidensen for hvert effektmål på tværs af primærstudierne er Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) anvendt.

GRADE-vurderingen giver en samlet vurdering af tilliden til resultaterne baseret på domænerne 'risiko for bias', 'inkonsistens', 'indirekte evidens', 'unøjagtighed' og 'publikationsbias'. Svarkategorierne for den samlede vurdering er 'Høj', 'Moderat', 'Lav' og 'Meget lav'.

GRADE-vurderingen er udført i overensstemmelse med 'Behandlingsrådets metodevejledning for større evalueringer' og præsenteres i Tabel 6.

Tabel 6 - Oversigt over GRADE-vurderinger.

Mål	Kvalitetsvurdering						Antal patienter og events		Effekt		Tillid
Effektmål (vigtighed)	Studiedesign (antal studier)	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekte evidens	Unøjagtighed	Publikationsbias	Intervention	Komparator	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)	
Fysisk Funktionsniveau (Kritisk)	Et RCT (Sandal et al.)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁶	Alvorlig ⁷	Ikke alvorlig ⁸	Ingen	232	229	-	-0,88 (-1,64; -0,11)	⊕⊕○○ Lav
Handlekompetence (Kritisk)	Et RCT (Sandal et al.)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁹	Alvorlig ¹⁰	Ikke alvorlig ¹¹	Ingen	232	229	-	3,25 (1,71; 4,79)	⊕⊕○○ Lav
Helbredsrelateret livskvalitet, Norge og Danmark (Kritisk)	Et RCT (Sandal et al.)	Ikke alvorlig	Alvorlig ¹²	Alvorlig ¹³	Alvorlig ¹⁴	Ingen	232	229	-	0,02 (0,00; 0,05)	⊕○○○ Meget lav

⁶ Der er kun et studie der belyser denne sammenligning

⁷ Patientpopulationen i Sandal studiet har primært inkluderet patienter fra sekundærsektoren og er derfor ikke direkte overførbare til praksis i primærsektoren

⁸ OIS beregnet til 198 for det pågældende studie var der 461 deltagere

⁹ Der er kun et studie der belyser denne sammenligning

¹⁰ Patientpopulationen i Sandal studiet har primært inkluderet patienter fra sekundærsektoren og er derfor ikke direkte overførbare til praksis i primærsektoren

¹¹ OIS beregnet til 198 for det pågældende studie var der 461 deltagere

¹² Der er kun et studie der belyser denne sammenligning

¹³ Patientpopulationen i Sandal studiet har primært inkluderet patienter fra sekundærsektoren og er derfor ikke direkte overførbare til praksis i primærsektoren

¹⁴ Konfidensintervallet overlapper den mindst kliniske relevante forskel (MKRF)

Helbredsrelateret livskvalitet, dansk data (Kritisk)	Et RCT (Kongstad et al.)	Ikke alvorlig	Alvorlig ¹⁵	Alvorlig ¹⁶	Meget alvorlig ¹⁷	Ingen	149	148	-	0,03	⊕○○○ Meget Lav
Smerteintensitet, ugegennemsnit (Vigtigt)	Et RCT (Sandal et al.)	Ikke alvorlig	Alvorlig ¹⁸	Alvorlig ¹⁹	Ikke alvorlig ²⁰	Ingen	232	229	-	-0,69 (-1,07; -0,30)	⊕⊕○○ Lav
Smerteintensitet, værste smerte (Vigtigt)	Et RCT (Sandal et al.)	Ikke alvorlig	Alvorlig ²¹	Alvorlig ²²	Ikke alvorlig ²³	Ingen	232	229	-	-1,0 (-1,45; -0,56)	⊕⊕○○ Lav
Arbejdsevne (Vigtigt)	Et RCT (Sandal et al.)	Ikke alvorlig	Alvorlig ²⁴	Alvorlig	Ikke alvorlig ²⁵	Ingen	232	229	-	0,23 (-0,16; 0,62)	⊕⊕○○ Lav

¹⁵ Der er kun et studie der belyser denne sammenligning

¹⁶ Patientpopulationen i Sandal studiet har primært inkluderet patienter fra sekundærsektoren og er derfor ikke direkte overførbare til praksis i primærsektoren

¹⁷ Ansøger kunne ikke oplyse konfidensinterval på dette effektmål

¹⁸ Der er kun et studie der belyser denne sammenligning

¹⁹ Patientpopulationen i Sandal studiet har primært inkluderet patienter fra sekundærsektoren og er derfor ikke direkte overførbare til praksis i primærsektoren

²⁰ OIS beregnet til 198 for det pågældende studie var der 461 deltagere

²¹ Der er kun et studie der belyser denne sammenligning

²² Patientpopulationen i Sandal studiet har primært inkluderet patienter fra primærsektoren og er derfor ikke direkte overførbare til praksis i sekundærsektoren

²³ OIS beregnet til 198 for det pågældende studie var der 461 deltagere

²⁴ Der er kun et studie der belyser denne sammenligning

²⁵ OIS beregnet til 198 for det pågældende studie var der 461 deltagere

Forbrug af smerte- stillende medicin (Kritisk)	Et RCT (Sandal et al.)	Ikke al- vorlig	Alvorlig ²⁶	Alvorlig	Ikke al- vorlig ²⁷	Ingen	232	229	-	0,37 (0,02; 0,72)	⊕⊕○○ Lav
--	------------------------------	--------------------	------------------------	----------	----------------------------------	-------	-----	-----	---	-------------------------	-------------

²⁶ Der er kun et studie der belyser denne sammenligning

²⁷ OIS beregnet til 198 for det pågældende studie var der 461 deltager

Generelt er GRADE-vurderingerne af effektmålene nedgraderet på grund af inkonsistens og indirekte evidens. Nedgraderingen af inkonsistens skyldes, at effektmålene kun baserer sig på et enkelt studie. Nedgraderingen af indirekte evidens skyldes, at patientpopulationen studiet ikke er direkte overførbart til patientpopulationen i indeværende evaluering. Nedgraderingen af unøjagtighed skyldes en høj spredning i effektestimaterne for helbredsrelateret livskvalitet, hvilket resulterer i konfidensintervaller, der indeholder MKRF i én retning.

Ifølge GRADE betyder vurderingen:

- **Meget lav:** Den sande effekt sandsynligvis afviger væsentligt fra effektestimatet.
- **Lav:** Den sande effekt kan være markant forskellig fra effektestimatet.
- **Moderat:** Den sande effekt er formentlig tæt på effektestimatet.
- **Høj:** Den sande effekt svarer til effektestimatet.

6.3 Fagudvalgets opsummering og vurdering af litteraturgrundlag og klinisk effekt og sikkerhed

Resultaterne præsenteret i afsnittet om klinisk effekt og sikkerhed bygger på to artikler; Sandal et al. (2021) og Kongstad et al. (2024). Fagudvalget bemærker, at kun et fåtal af patienterne, der indgår i studierne, er rekrutteret gennem almen praksis, men i stedet er rekrutteret til studiet gennem fysioterapeuter, kiropraktorer og rygsmersteklinik. Jf. evalueringsspørgsmålet i nærværende rapport er fokus for evalueringen patienter, der præsenterer i almen praksis med uspecifikke lænderygsmærter, der har været i længere end 4 uger, hvorved disse patienter kun er repræsenteret i ringe grad i den population, der undersøges i studierne. Fagudvalget vurderer af denne årsag, at der er risiko for at patientpopulationen i de inkluderede studier ikke er repræsentativ for den kliniske praksis, evalueringen har som fokus. Da der ikke foreligger data specifikt for patienter i almen praksis, accepterer fagudvalget evidensgrundlaget i ansøgningen, men med forbehold om, at de reelle effekter af behandlingen kan være anderledes for den ønskede patientpopulation.

Fagudvalget har vurderet effekten af SelfBack på en række centrale parametre og konkluderer overordnet, at appen ikke bidrager væsentligt til bedre resultater end vanlig behandling.

Fysisk Funktionsniveau: Der blev observeret en lille effektforskel mellem interventions- og kontrolgruppen ved både 3 og 9 måneders opfølgning, men ingen af forskellene var klinisk relevante. SelfBack forbedrer derfor ikke fysisk funktionsniveau.

Handlekompetence: Der blev fundet en signifikant, men ikke klinisk relevant forbedring i interventionsgruppen. Yderligere analyser vurderes ikke at bidrage væsentligt til fortolkningen. SelfBack medfører derfor ikke en forbedring af handlekompetence.

Helbredsrelateret livskvalitet: Den samlede population viste ingen signifikant eller klinisk relevant effekt, men en subanalyse af danske patienter antydede en mulig klinisk relevant forskel. Dog er dette resultat usikkert grundet manglende konfidensinterval. SelfBack kan potentielt forbedre livskvaliteten, men evidensgrundlaget er svagt.

Smerteintensitet: Analyserne viste ingen klinisk relevant effekt, hverken for gennemsnitlig smerte eller værste oplevede smerte. SelfBack reducerer derfor ikke smerteintensiteten.

Arbejdsevne: Den observerede effektforskel var lille og ikke klinisk relevant. SelfBack bidrager ikke til forbedret arbejdsevne.

Forbrug af smertestillende medicin: Der blev fundet en signifikant forskel, men den var ikke klinisk relevant. SelfBack mindsker derfor ikke forbruget af smertestillende medicin.

Sikkerhed: SelfBack vurderes at være sikker at anvende og øger ikke risikoen for uønskede hændelser sammenlignet med vanlig behandling.

Konklusion: Samlet set vurderer fagudvalget, at SelfBack ikke medfører klinisk relevante forbedringer på de undersøgte effektmål. Evidenskvaliteten vurderes overordnet som lav til meget lav, hvilket begrænser tiltroen til resultaterne.

7 Patientperspektivet

Fagudvalget har i evalueringsdesignet beskrevet fem temaer for patientperspektivet, som ansøger har skulle belyse i ansøgningsmaterialet. Disse fem temaer har til formål at belyse patienters oplevelser og erfaringer i brugen af SelfBack app i tillæg til vanlig behandling med indgang via almen praksis. Fagudvalget har beskrevet, at de fem temaer skal belyses med udgangspunkt i kvalitativ evidens, som er fremskaffet fra patienter, som har – eller ikke har – erfaring med brugen af SelfBack app. Temaerne og beskrivelsen heraf, indsat fra tabel 2 i evalueringsdesignet for evaluering af SelfBack app, kan ses nedenfor:

Tema	Beskrivelse
Brugeroplevelser	Brugernes oplevelser af en brugeranvendt teknologi er faciliterende for deres anvendelse – og vedblivende anvendelse – af teknologien, hvilket er en forudsætning for dens effektivitet. Fagudvalget indstiller, at ansøger belyser brugeroplevelser i forbindelse med SelfBack app, herunder, deres opfattelse af afsluttede forløb, f.eks. i relation til følelse af efterfølgende selvhjulpethed, handlekraftighed, mv. For så vidt det er muligt, skal ansøger belyse brugeroplevelserne i en sammenlignende kontekst, f.eks. for patienter der har gennemgået behandlingsforløb med og uden SelfBack app. Belysningen kan foretages med udgangspunkt i pilotforsøg og udtalelser fra patienter, der har anvendt SelfBack app, mv.
Uønskede hændelser	Superviseret og ikke-superviseret træning kan medføre overbelastnings-skader og andre uønskede hændelser. Ved anvendelse af SelfBack app kan patienten gennemføre fysisk aktivitet og udføre øvelser, som foreslås på baggrund af patients selvrapporterede karakteristika og CBR-metodologien. Derfor er der også risiko for, ligesom der er ved vanlig praksis, at patienter oplever uønskede hændelser af mere eller mindre alvorlig karakter (f.eks. ubehag pga. (forkert) udførte øvelser og overbelastningsskader, i knæ, ryg, skuldre, mv. som medfører eller ikke medfører behov for kontakt til sundhedsfagligt personale), når patienterne træner uden supervision. Ansøger skal forholde sig til, hvorvidt SelfBack app forventes at øge eller mindske risikoen for uønskede hændelser og hvilken karakter, disse måtte være af, set i forhold til vanlig praksis. Fagudvalget ønsker, at ansøger understøtter sin redegørelse med data fra pilotforsøg, studier, indrapporteringer, mv. hvor dette er muligt. Ansøger forventes at afrapportere viden om effektmålet på narrativ form.
Tilgængelighed	Fagudvalget vurderer, at ansøger skal forholde sig til, om der kan være udfordringer i forbindelse med tilgængeligheden af SelfBack app. Dermed forstået om SelfBack app forudsætter, at patienten har særlige kompetencer (f.eks. niveau af sundheds- og it-kompetencer (<i>health literacy</i> og <i>digital literacy</i>)), og om der kan være patientgrupper, der forventeligt ikke kan anvende eller opnå gavn af brugen af SelfBack app grundet sproglige

	udfordringer, tilstedeværelse af bidiagnoser, brugergrænsefladen mv. Fagudvalget indstiller i forbindelse hermed, at ansøger, så vidt det er muligt, beskriver årsager til, patienter undlader at anvende app'en efter modtagelse/hvorfor de afslutter forløb. Ansøger forventes at belyse emnet med udgangspunkt i f.eks. pilotforsøg, rapporter, udtalelser fra klinikere, mv.
Anvendelse af Self-Back og motivation for efterlevelse af retningslinjer	De danske retningslinjer for behandling af uspecifikke lænderygsmerter foreskriver, at patienten vedblivende bør holde sig fysisk aktiv og træne korrekt for at mindske nuværende smerter, samt forebygge fremtidige episoder. En del af formålet med SelfBack app er at understøtte dette. Fagudvalget indstiller, at ansøger belyser patienternes motivation for at efterleve behandlingsanbefalinger, dvs. at være og vedblive at være fysisk aktiv og træne korrekt (<i>compliance</i> og <i>adherence</i> med behandlingsanbefalinger). Derfor bør ansøger belyse, om og hvordan patienter oplever, at anvendelse af SelfBack app øger eller mindsker deres motivation for at holde sig fysisk aktiv og træne mens og efter de har haft SelfBack app. Belysning bør tage udgangspunkt i patienters oplevelser med – og eventuelt uden – anvendelse af SelfBack app og forventes at være af kvalitativ/narrativ karakter.
Patienters vurdering af behandlingsforløb	En del patienter udtrykker ikke tilfredshed med selve behandlingen af lænderygsmerter i almen praksis, når der ses enkeltstående på behandlingen og ikke effekten heraf. Idet SelfBack app udgør et tillæg til vanlig praksis, er det muligt, at anvendelsen heraf kan påvirke patienternes opfattelse af og tilfredshed med det samlede behandlingsforløb. Fagudvalget vurderer derfor, at ansøger skal belyse patienternes vurdering af deres behandlingsforløb i relation til f.eks. oplevelse af sammenhæng i behandlingen, patienttilfredshed, autonomi, mv. Ansøger bør belyse, om og hvordan patienter føler, at anvendelsen af SelfBack app påvirker deres behandlingsforløb (f.eks. om anvendelse heraf mindsker eller øger fornemmelsen af sammenhæng i behandling) med udgangspunkt i patientoplevelser.

7.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for Patientperspektivet er baseret på syv videnskabelige artikler og to upubliceret rapporter, som undersøger anvendelsen af SelfBack app i en dansk kommune. Datagrundlaget præsenteres separat i de følgende afsnit. Nedenstående udklip præsenterer ansøgers samlede datagrundlag, der er anvendt til belysningen af patientperspektivet.

Kommenterede [A51]: Gule markeringer i billede skal blændes

Reference (forfatter, år) Land	Formål	Metode	Population	Intervention	Komparator
[2] Svendsen et al. 2020	Undersøge barrierer og facilitatorer for patienters modtagelighed for digital intervention	Systematisk review	Patienter med læderygssmerter	Digital intervention	NA
[3] Svendsen et al. 2022	Interventionsudvikling	Intervention-Mapping	NA	Digital sundhed	NA
[4] Nordstoga A. L., et al., (2020), Skotland / Norge	Undersøge Self-Back applikationens brugervenlighed	Mixed-methods; spørgeskema og semi-strukturerede interviews	Skotske og norske patienter med ikke-specifikke læderygssmerter – ad 2 omgange.	SelfBack	NA
[8] Svendsen, M. J. et al. (2022), Danmark / Norge	Undersøgelse af faktorer der influerer bla. integration og engagement med self-BACK-appen, samt de(n) opfattede effekter, accept og tilfredshed.	Kvalitative interview og analytisk framework baseret på Normalization Process Theory	26 deltagere mellem 21-78 med læderygssmerger	SelfBack	NA
[49] (Bilag 11.5) Svane, Signe F (2022), Danmark	Undersøge Self-Back i et pilotforsøg i en dansk kommune.	Pilotaftprøvning med kvalitative interview og dataopsamling	Fysioterapeuter i kommunens kommunes genoptræningsenhed	SelfBack som supplement til VP	VP
[50] (Bilag 11.6) Weinkampf, Claus (2024), Danmark	Undersøge Self-Back i et opfølgende pilotforsøg i en dansk kommune.	Mixed methods, (semistrukturerede interviews og spørgeskemadata)	Fysioterapeuter i kommunens genoptræningsenhed samt 12 borgere med uspecifikke læderygssmerter	SelfBack som supplement til VP	VP
[38] Hurmuz, M. Z. et al. (2024), Holland	Undersøge barrierer og facilitatorer for brug af en mHealth app til nakke- og/eller lædesmerter	Semistrukturerede interviews	32 patienter (23-81 år, 15 kvinder)	SelfBack som supplement til VP	NA
[40] Mair F. S. et al. (2021)	Perspektivering ift. digital sundhed og øget patientbyrde.	'opinion article' svarende til et videnskabeligt orienteret blogindlæg	NA	Digital sundhed	NA
[42] Øverås, C. K. et al. (2022), Danmark, Norge	Undersøge om multimorbiditet har indflydelse på effekt af SelfBack-forløb	Subgruppeanalyse af SelfBack-RCT data m. personer med multimorbiditet vs. rygssmerter alene.	Patienter med læderygssmerter	SelfBack som supplement til VP	VP

Fra SelfBacks ansøgning: tabel 6 på side 44-45

7.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Ansøger har i kap. 5 beskrevet en generaliseret screeningsproces for den inkluderet litteratur i ansøgningen. Vurderingen af litteratursøgning og inkluderede studier forefindes også her.

7.1.1.1 Databehandling og analyse

Til belysningen af patientperspektivet, har ansøger anvendt en narrativ afrapportering og inkluderet citater og uddrag fra hhv. det angivne datagrundlag samt ikke-oplistede datakilder jf. ansøgers tabel 6.

Da ansøger ikke har foretaget egne kvalitative undersøgelser som led i belysningen af Patientperspektivet, medfølger ingen yderligere beskrivelse af ansøgers tilgang til analyse af materialet.

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse

Jf. evalueringsdesignet, er fagudvalget bevidste om, at evidens vedr. Patientperspektivet som oftest ikke er af komparativ karakter. Ansøger anvender kvalitative data til belysningen af Patientperspektivet. Fagudvalget vurderer, at ansøgers anvendelse af data til belysning af patientperspektivet er acceptabel.

7.2 Resultatgennemgang

I nedenstående afsnit præsenteres de væsentligste fund fra ansøgers belysning af emnerne vedrørende Patientperspektivet, som er angivet i evalueringsdesignet. Resultaterne er afrapporteret narrativt. Hvor ansøgningen direkte adresserer emnerne fra evalueringsdesignet, er der medtaget udsnit fra ansøgningen. Efter hvert emne præsenteres fagudvalgets vurdering heraf.

Fagudvalget bemærker, at ansøger i sin ansøgning præsenterer informationer, som ikke er efterspurgt i evalueringsdesignet. Fagudvalget har forbeholdt sig retten til ikke at præsentere disse informationer for så vidt, det er vurderet, at de ikke har væsentlig relevans for nærværende evaluering. Fagudvalget henviser til ansøgningen for yderligere informationer.

7.2.1 Brugeroplevelser

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger belyse brugeroplevelser i forbindelse med anvendelse af SelfBack app, heriblandt opfattelsen af afsluttede forløb, følelsen af oplevet selvhjælp, handlekraftighed, mv. Ansøger skal, så vidt muligt, belyse brugeroplevelser i en sammenlignende kontekst.

Ansøger har ikke dedikeret et specifikt afsnit, der redegør for den samlede brugeroplevelse vedr. anvendelsen af SelfBack app. Ansøger har valgt at præsentere forhold, der er placeret adskilt i afsnit 6, som har påvirkning på brugeroplevelsen af sundhedsteknologien. De forskellige elementer, som ansøger vurderer, er påvirkende for brugeroplevelsen vedr. anvendelsen af SelfBack app, vil i nedenstående afsnit blive præsenteret.

En del af ansøgers præsentation af brugeroplevelsen forbundet med SelfBack app er afdækket via en velfærdsteknologivurdering, udført i en dansk kommune.

"Her fremhæves nemheden og tilgængeligheden især som positive elementer, da mobilen altid er i lommen, eller i nærheden af borgeren. Det udtrykkes på tværs af alle borgerne, og uagtet deres funktionsniveau [49]. At kunne have appen med på arbejdet, i sommerhus eller endda bruge den ved busstoppestedet gør, at de oplever der er langt færre undskyldninger og langt færre muligheder for at springe over hvor gærdet er lavest. Borgerne vurderer enstemmigt at de træner mere med SelfBack end at de ville have gjort med et træningsprogram på papir, hvor specielt den motiverende del af appen hjælper til at holde gejsten oppe [49]. Samtidigt, så har borgerne

ikke den udfordring med SelfBack, at de kan glemme papiret eller komme til at smide det ud. Med videoerne lærer borgerne at udføre øvelserne, hvis de er i tvivl om hvordan de skal gøre. Dette anses også for en stor hjælp hos borgerne og har den effekt, at borgerne bliver uddannede i øvelsernes udførsel. Til slut nævnes at den løbende uddannelse i smertehåndtering, afslapning og søvn opleves som god [49,50].”

SelfBack ansøgning, uddrag fra tabel 7, s. 50

Ansøger fremhæver også resultater fra Nordstoga et al. (2020), der inkluderer patientoplevelser ved anvendelsen af sundhedsteknologien.

”I et feasibility-studie omkring anvendeligheden af SelfBack blandt patienter med lænderygsmærter [4] blev appens indhold revideret i stadier ud fra patienternes feedback. Efter en revision af appen rapporterede samtlige patienter i et nyere kommunalt pilot-projekt, at baseline spørgeskemaet ved oprettelse i appen var let at besvare, og at tidsforbruget var rimeligt [4]. 8 af 10 patienter fandt den integrerede løsning med fysisk træning meget nyttig, og 6 af de 10 syntes også, at patientuddannelses-komponenten var nyttig.”

SelfBack ansøgning, uddrag fra tabel 7, s. 50

”Overordnet set, var der 2 af de 10 patienter fra 2. revideringsrunde, der syntes, at de integrerede løsninger var inkonsistente, mens de øvrige 8 patienter fandt app'en nyttig i relation til egenhåndtering af deres lænderygsmærter [4].”

SelfBack ansøgning, uddrag fra tabel 7, s. 50

Foruden delresultaterne fra Nordstoga et al. (2020), inkluderer ansøger også delresultater fra Svendsen, et al. (2022), der beskrives som et follow-up studie med patienter, som har deltaget i SelfBack RCT'en (Sandal et al., 2021).

”I studiet fandt man, at facilitatorer for anvendelse var personlige præferencer og holdninger hos patienterne, der favoriserede egenhåndtering af smerter (f.eks. tro på egne evner). Derudover var det faciliterende med det individualiserede indhold, brugervenligheden, den dokumenterbare personlig progression i appen, samt hvis man var tilknyttet en venlig og motiverende støtteperson [8]. Barriererne for anvendelsen var typisk personlige præferencer og holdninger imod egen håndtering af smerterne, hvis der var funktionelle problemer i appen, sub-optimale personlige træningsplaner, manglende tid til træning ud fra personlige omstændigheder, samt til fælde af manglende involvering i forløbet fra de sundhedsprofessionelle [8].”

SelfBack ansøgning, uddrag fra tabel 7, s. 51

Ansøgers beskrivelse suppleres derudover af et citat for hvert af emnerne: individualiserede ugentlige planer, om det nødvendige tidsforbrug (forbundet med anvendelse af sundhedsteknologien) og ”om fornemmelsen før vs. Efter afprøvning af app-assisteret fysisk træning”

”Om de individualiserede ugentlige planer: ”It [updates] was great because then new exercises appeared. And they impacted some different things, I felt. That was good.” (participant 3 – male, 21).”

”Om det nødvendige tidsforbrug: ”It's just 20 min. You can spare that in the evening. That's a... a nice feeling of doing at least something productive. You're able to

allocate 20 min per day or at least a couple of times per week.” (participant 22 – male, 35)”

”Om fornemmelsen før vs. efter afprøvning af app-assisteret fysisk træning: “I’m not feeling the same kind of pain anymore. I don’t feel sorry for myself in the same way I used to [...] it has meant that I’m more aware that my own effort has a large effect on how my back will feel going forward.” (participant 18 – male, 63).”

SelfBack ansøgning, uddrag fra tabel 7, s. 51

Ansøger inkluderer flere udsagn fra upubliceret datakilder, heriblandt to kommunale pilotprojekter (bilag 11.5 og 11.6). Projekternes formål har været implementering af sundhedsteknologien i en dansk kontekst.

”Det nævnes fra pilotforsøget i den danske kommune: “ (...) at SelfBack har rigtig stor viden om smerter og er stærk i forhold til at rådgive og vejlede. Både terapeuter og borgere oplever, at især videoerne med øvelsernes korrekte udførelse samt app’ens påmindelser om, at borgeren skal huske at træne, er en stor hjælp.”

”Derudover nævnes det også, at: “De interviewede borgere oplever, at SelfBack er motiverende at bruge og minder dem om at få trænet. Noget som borgerne fortæller ellers godt at kunne glemme eller tilsidesætte.”

SelfBack ansøgning, s. 47

Og følgende uddrag er citater fra involveret borgere i pilotprojekterne.

”Appen er utrolig brugervenlig, selv om man ikke er det store teknologihoved, kan man finde ud af det”, Borger”

”Du har den frihed at du kan gøre øvelserne når det passer ind i ens hverdag, og specielt hvis man er startet på arbejde igen”, Borger”

”Det er ligesom en ven på vejen til at huske på, at man skal lave sine genoptrænings-øvelser og få gået de ture man skal”, Borger”

”Den fysiske vejledning og kontakt med fysioterapeuten vil jeg ikke have undværet, appen kan ikke stå alene”, Borger”

SelfBack ansøgning, uddrag tabel 7, s. 51

Ansøger inkluderer udtalelser fra en brugerfokusgruppe bestående af fysioterapeuter, angivet som upubliceret datakilde (bilag 11.9), der formidler andenhåndsberetninger om engelske patienters generelle oplevelse af sundhedsteknologien.

”Fra NHS PPIE bruger-fokusgrupper har ansøger modtaget yderligere positive udsagn omkring pati enternes tilfredshed med SelfBack forløbene baseret på First Contact Physiotherapists (FCP):

”A FCP reported: “The patient likes the daily reminders and hasn’t missed a day yet”

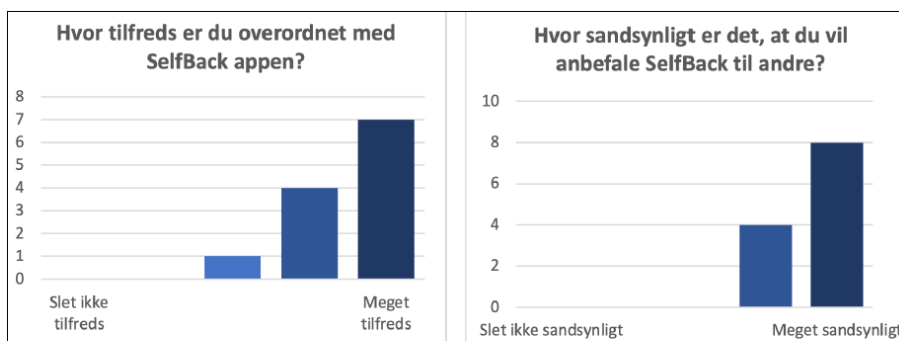
Samt denne lidt mere uddybende udtalelse:

"A FCP reported: 'I've just had a patient return to me who has been using the SelfBack app so he happily showed it to me, talked me through it and showed me the different questionnaires/exs/educational parts. Despite the fact he's come back because his pain hasn't actually changed, hes really happy with the app, says he 'rates it' and will continue to use it long term. He likes the fact it monitors your footstep count, you can change your activity goals and changes the exercises. He likes the daily reminders and hasn't missed a day yet! "

Begge udsagn understøtter den generelle positive opfattelse af SelfBack, de danske patienter også har haft, som det fremgår af de øvrige kilder."

SelfBack ansøgning, s. 48-49

Slutteligt inkluderer ansøger nedenstående søjlediagrammer til beskrivelse af borgernes tilfreds med appen. Diagrammerne er baseret på tal fra opfølgende pilotafprøvning i en dansk kommune.



Figur 12. Borgernes tilfredshed med appen fra 1-5 (venstre); sandsynligheden for at borgeren vil anbefale appen til andre fra 1-5 (højre). Tallene er fra opfølgende pilotafprøvning i en dansk kommune. N=12 for begge grafer. [50]

SelfBack ansøgning, figur 12, s. 55

Fagudvalgets vurdering af brugeroplevelser

Fagudvalget bemærker, at de resultater, som ansøger anvender til at belyse brugeroplevelsen af SelfBack-appen, er baseret på en patientpopulation, der varierer betydeligt på tværs af de inkluderede studier. Derudover understreger fagudvalget, at resultater fra udenlandske studier ikke nødvendigvis kan overføres direkte til en dansk kontekst. Dette skyldes blandt andet forskelle i sundhedstilbud på tværs af lande og sundhedssystemer samt det forhold, at en gratis app kan være mere attraktiv i lande, hvor alternativet indebærer en direkte omkostning for patienterne.

Fagudvalget påpeger desuden, at ansøgers belysning af brugeroplevelser ved brug af SelfBack-appen inkluderer data fra et studie med en gruppe ældre patienter, der modtager træning for rygsmerter i kommunalt regi. I nærværende evaluering er patientpopulationen derimod defineret som patienter over 15 år, der opsøger almen praksis med en episode af uspecifikke lænderygsmerter, hvor symptomdebut ligger mere end fire uger tilbage. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at de positive brugeroplevelser fra det pågældende studie ikke umiddelbart kan overføres til den patientpopulation, der er relevant for denne evaluering.

Derudover gør fagudvalget opmærksom på, at anvendte udsagn kan komme fra en patientgruppe, som udgør en selekteret gruppe med særligt overskud og motivation, hvilket kan have en positiv indvirkning på brugeroplevelsen af SelfBack-appen.

Afslutningsvis påpeger fagudvalget, at resultaterne fra Weinkampf (2024), som er gennemført i kommunalt regi, ikke kan anses for repræsentative for brugeroplevelsen, da studiet er begrænset til 12 deltagere.

7.2.2 Uønskede hændelser

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger forholde sig til hvorvidt SelfBack app forventes at øge eller mindske risikoen for uønskede hændelser samt hvilken karakter, disse måtte være af, set i forhold til vanlig praksis.

Ansøger har dedikeret afsnit 6.1.2 til en redegørelse for risikoen for uønskede hændelser ved brug af SelfBack app i behandlingen.

"Det vurderes ikke, at SelfBack forøger risikoen for uønskede hændelser mere end ved udførsel af helt normale træningsøvelser der anvendes i VP i dag. Den menneskelige faktor er svær at ændre på i tilfælde med selvtræning, men der er som nævnt understøttende videoer til at kunne se korrekt udførsel af øvelserne. Der er også mulighed for at springe øvelser over, der synes for svære for brugeren af vilkårlige årsager, således det på samme måde som i et almindeligt forløb er muligt at komme med feedback til træningsøvelserne i VP. Der blev heller ikke rapporteret nogen tilfælde af uønskede hændelser relateret til brugen af SelfBack i forbindelse med SelfBack RCT'en, og der er til dato heller ikke modtaget rapporter om uønskede hændelser i NHS, hvor SelfBack nu har været anvendt i praksis i ca. 1 år."

SelfBack ansøgning, afsnit 6.1.2, s. 49

Fagudvalgets vurdering af uønskede hændelser

Fagudvalget vurderer, at ansøgers vurdering af risikoen for uønskede hændelser forbundet med anvendelsen af SelfBack-appen, fremstår rimelig.

7.2.3 Tilgængelighed

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger forholde sig til udfordringer ift. tilgængelighed i anvendelsen af SelfBack app. Dette inkluderer om der er særlige patientgrupper, der forventeligt ikke kan anvende eller opnå gavn ved anvendelsen af sundhedsteknologien. Derudover ønsker fagudvalget at ansøger, så vidt muligt, beskriver årsager til patienter frafalder eller undlader anvendelse af sundhedsteknologien.

Ansøger har i tabel 7, afsnit 6.2, angivet følgende beskrivelse for emnet vedr. tilgængelighed.

"For nogle personer med lænderygsmærter vil det gælde, at de ikke er egnede til at bruge SelfBack appen som en del af deres behandlingsforløb. Siden valideringsprocessen i SelfBack RCT'en [7] er der konsekvent anvendt et sæt eksklusionskriterier for at undgå en potentiel risiko for forværring af symptomer og/eller smerter ved at udøve ikke-superviseret fysisk aktivitet, som kan forekomme i nogle særlige tilfælde. SelfBacks eksklusionskriterier er oplyst tidligere, men de gentages herunder:

- Du er ude af stand til at tale, læse eller forstå det sprog, der bruges i SelfBack-applikationen*
- Du har kognitive svækkelser eller indlæringsvanskeligheder, der begrænser deltagelse*
- Du lider af alvorlig psykisk sygdom*
- Du har fysiske sygdomme eller forhold, der begrænser deltagelsen*
- Du har terminal sygdom eller kræft i slutstadiet*
- Du lider af manglende evne til at deltage i motion/fysisk aktivitet*
- Hvis du lider af fibromyalgi diagnosticeret af en sundhedsperson*
- Hvis du er gravid*
- Hvis du tidligere har fået foretaget en rygoperation*
- Du er under 18 år eller over 85 år*
- Hvis du ikke ejer eller har adgang til en smartphone med kompatibelt operativsystem til iOS eller Android, er det også i stand til at downloade appen.*

Patienter skal triageres først, og det skal sikres, at ingen af eksklusionskriterierne er til stede, før uddeling af en licens til appen kan foretages. Som nævnt i opsummeringen i sektion 6.1, vil der baseret på det kommunale pilotprojekt med afprøvning af SelfBack i forlængelse af VP [49,50] være patienter, der ikke har basiskundskab til apps, som kan have brug for yderligere støtte i forbindelse med opstart og igangsætning. Det imødekommes ved at aktivere fysioterapeuter og klæde dem godt på, med uddannelse og materiale til hjælp. Sprogbarrierer er en anden del af problematikken, hvor SelfBack bestræber sig på at være oversat til flest mulige relevante sprog, der ses den danske praksis. Med henblik på afrapportering af, hvorfor patienter evt. undlader at oprette sig eller benytte sig af appen efter oprettelse, kan der nævnes flere årsager. En umiddelbar årsag til, at en bruger stopper med at benytte appen, kan være så simpelt, som hvis de har fået det bedre og ikke læn mere har behov for den ekstra støtte i hverdagen. Andre årsager kan være manglende prioritering på baggrund af minimalt overskud, manglende tid m.m. [2,38]. Enkelte borgere har

tilkendegivet utilfredshed med øvelseskatalogets sværhedsgrad, fordi de finder udvalget for let, hvilket nok er forventeligt ved personer, der måske tidligere har stiftet bekendtskab med styrketræning med vægte og maskiner. 53 Ansøger har ikke eksakte kilder på proportionen af patienter/borgere, der fravælger SelfBack forløb, med henblik på årsagen herfor, men dette tilstræbes i nærmere fremtid. Ansøger har dog udsagn fra et procesevalueringsstudie [38], der vedrører oplevede barrierer for engagement i appen:

"If at a certain point it appears that nothing new is coming in. You have to keep incentives for novelties." (P-29, other, NLBP)" [38].

"I have the feeling I know my own boundaries. I don't want an app to be hounding me." (P-12, other, NLBP)" [38].

"You have to invest half an hour every day. That is the only disadvantage." (P-27, employed, NLBP)" [38].

I dette studie fandt man desuden facilitatorer for brug af appen i korrelation med de tidligere anførte udsagn [38]."

SelfBack ansøgning, uddrag tabel 7, s. 52-53

Ansøger inkluderer også yderligere aspekter af tilgængeligheden af SelfBack app i afsnit 6.1.1. Dette relaterer sig til, hvorfor patienter undlader anvendelsen af sundhedsteknologien eller afslutter forløb med SelfBack app.

"De mulige årsager til, at patienter holder op med at bruge appen eller undlader at bruge appen er ofte af psykiske-, sociale-, sproglige- eller smertemæssige årsager. I forbindelse med den sociale og psykiske dimension, er det et spørgsmål, hvorvidt det er SelfBacks formål og opgave at påvirke dette i et forløb, eller om der bør igangsættes andre initiativer på dette område, for at få en vellykket behandling. I forbindelse med den sprogmæssige barriere, er det et mål for SelfBack at fortsætte den igangværende oversættelse til de sprog, der efterspørges, så hurtigt og systematisk som muligt."

SelfBack ansøgning, s. 47

Fagudvalgets vurdering af tilgængelighed

Fagudvalget vurderer, at ansøgers belysning af tilgængeligheden af SelfBack-appen er acceptabel.

I relation til eksklusionskriterier gør fagudvalget opmærksom på, at vurderingen af, hvorvidt en patient er egnet som bruger af SelfBack-appen, påhviler den behandlingsansvarlige.

7.2.4 Anvendelse af SelfBack og motivation for efterlevelse af retningslinjer

Jf. evalueringsdesignet tabel 2, indstiller fagudvalget, at ansøger belyser patienters motivation for at efterleve behandlingsanbefalinger. Derudover hvordan patienter oplever at anvendelsen af SelfBack app øger eller mindsker deres motivation for at holde sig fysisk aktiv og træne. Belysningen bør tage udgangspunkt i patienters oplevelser med – og eventuelt uden – anvendelse af SelfBack app.

Ansøger har belyst anvendelsen af SelfBack app og patienternes motivation for efterlevelse af retningslinjer flere steder i kapitel 6.

Ansøger har også inkluderet et afsnit vedr. *retention rates*, som Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut vurderer, at ansøger inkluderer som udtryk for motivation og anvendelsesgraden af SelfBack app.

"Til gengæld er der observeret en meget høj retention rate (vedvarende brug) i forbindelse med anvendelse af SelfBack under pilotprojektet i kommunen, hvor henholdsvis 77%, 63% og 61% af brugerne, som havde en baseline smerte på 3 eller højere, var inde i appen og generere en ny ugeplan i dagene omkring dag 30, 60 og 90 fra oprettelsesdatoen [intern dataanalyse]. Årsagen til at rapportere retention rates for SelfBack brugere med baseline smerteintensitet på mere end 2 ud af 10 er for at se, hvorvidt appen formår at motivere de brugere, som har mest brug for den."

I Figur 10 kan der ses en retention rate på henholdsvis 70%, 55%, og 49% ved 30, 60 og 90 dage efter oprettelsen for alle de SelfBack brugere (n = 464), der har delttaget i et af SelfBacks projekter i enten Danmark eller England (NHS-regi) frem til december 2023, hvor den seneste opgørelse for brugerfastholdelse blev udarbejdet internt. I forhold til andre apps på markedet er dette markant bedre, end de mellem 3,7-8,5% retention rate på dag 30, som er industrigennemsnittet for sundheds-apps generelt ifølge tal fra 2024 [67,68,69]. Det vil sige, at når brugerne først er kommet i gang med appen, vil de gerne beholde den og bruge den aktivt. Det er en stor succes set fra et appudviklingssynspunkt og et nedslagspunkt i forhold til appens brugervenlighed og funktionalitet."

SelfBack ansøgning, s.45-46

Ansøger inkluderer desuden følgende udsagn fra borgere, som deltog i det kommunale pilotprojekt, hvilket ansøger beskriver som indikation på borgernes tilfredshed og øget egenhåndtering sammenlignet med vanlig praksis:

"Man er mere tilbøjelig til at blive ved med øvelserne, når det står på appen, og man bliver påmindet om det på skærmen, end hvis jeg havde det på papir", Borger [50].

"Det er lidt sjovere end man bare får et stykke papir i hånden. Her kan man gå ind med det samme og skrive noter til de enkelte øvelser eller vælge andre øvelser", Borger [50]."

SelfBack ansøgning s. 51

Fagudvalgets vurdering af anvendelsen af SelfBack og motivation for efterlevelse af retningslinjer

Fagudvalget vurderer at fundene fra de inkluderede kommunale pilotprojekter, ikke er direkte overførbare til patientpopulationen i nærværende evaluering.

Fagudvalget anerkender ansøgers præmis om, at retention rate kan være et udtryk for motivation i anvendelsen af SelfBack-appen.

Fagudvalget vurderer, at den oplyste retention rate er høj (sammenlignet med andre sundheds-apps) og accepterer ansøgers anvendelse og beskrivelse heraf. Dog havde fagudvalget gerne set en opgørelse over retention rate for patienter uden smerte (NRS 0-2)

7.2.5 Patienters vurdering af behandlingsforløb

Ansøger inkluderer følgende beretninger fra behandlere, der deltog i det danske kommuneprojekt, vedrørende patienters gavn af det digitale supplement, selvhjulpenhed og autonomi.

" (...) For dem hvor det bare spiller, der spiller det bare. Det tager måske halvandet minut, hvor jeg spørger "hvordan går det", de svarer "fint". Og det er jo ikke engang et halvt minut, vel? (...) " [49]

"Det er en god støtteperson for de borgere, hvor det bare kører. Der er det et nemt redskab og et nemt supplement. (...) Gør borgeren mere selvstændig og mindre afhængig af mig. Større sandsynlighed for at de bliver mere selvstændige" [49]

SelfBack ansøgning s. 48

Ved gennemgang af afsnittet for belysningen af patientperspektivet i ansøgningen for SelfBack app, fandt Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut ikke yderligere elementer, som beskriver patienters vurdering af behandlingsforløbet jf. evalueringsdesignet.

Fagudvalgets vurdering af patienters vurdering af behandlingsforløb

Fagudvalget vurderer, at det er meget u hensigtsmæssigt, at belysningen af patienters vurdering af behandlingsforløbet er baseret på andenhåndsberetninger fra sundhedsprofessionelle. Fagudvalget understreger, at patientdata er nødvendige for at give en retvisende belysning af patienters vurdering af behandlingsforløbet med SelfBack-appen.

Fagudvalget ville have ønsket indsigt i den bagvedliggende data, som understøtter belysningen af dette tema. Med manglende indsigt og anvendelse af ikke-publiceret litteratur, kan fagudvalget ikke udelukke, at der kan forekomme selektiv afrapportering af data.

7.2.6 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

Til at vurdere risikoen for bias i de inkluderede studier anvendes *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) til de kvalitative interviewundersøgelser. De systematiske review og interventionsmapping-artiklerne er ikke blevet systematisk evidenskvalitetsvurderet i forhold til patientperspektivet, da der kun er anvendt brudstykker af disse i ansøgningen.

CASP er en struktureret metode til kritisk at vurdere studier i forhold til metodisk stringens, validitet og relevans. CASP består af 10 spørgsmål, fordelt på tre sektioner. Seks spørgsmål (sektion A) vedrørende validitet, tre spørgsmål (sektion B) vedrørende resultater samt 1 spørgsmål (sektion C) om studiets overførbarehed. Under hvert spørgsmål er der svarmulighederne 'Ja', 'Nej' og 'Ved ikke' derudover er der til hvert spørgsmål koblet nogle overvejelser i forhold til at kunne vurdere det enkelte studie. Den kritiske vurdering afsluttes med en opsummering af nøglepunkter der bør overvejes når validiteten og anvendeligheden af et studie vurderes [23].

Ifølge CASP har de inkluderede kvalitative studier en høj metodisk og rapporteringsmæssig standard. Fagudvalget vurderer derfor, at den inkluderede kvalitative litteratur grundlæggende er pålidelig i forhold til belysningen af patientperspektivet. Fagudvalget påpeger dog, at det ikke kan udelukkes, at der er forekommet selektionsbias eller selektiv afrapportering af studierne, da patientperspektivet fremstår entydigt positivt.

7.3 Fagudvalgets vurdering

Ansøgers belysning af patientperspektivet via de fem definerede temaer, er baseret på videnskabelig litteratur, upublicerede rapporter, ekspertholdninger og ansøgers egne vurderinger. Fagudvalget har ikke foretaget en formel evidenskvalitetsvurdering af den samlede anvendte evidens til belysning af patientperspektivet, dels på grund af manglende overførbare værktøjer til evidenskvalitetsvurderinger og begrænset anvendelse af fx systematiske reviews og interventions-mapping artiklerne. Fagudvalget vurderer samlet set, at den identificerede kvalitative litteratur til belysning af patientperspektivet, er pålidelig.

På trods af pålidelige datakilder, vurderer fagudvalget, at ansøger har appliceret evidens fra en patientpopulation og studiekontekst, som ikke er direkte overførbare til nærværende evaluering og defineret patientpopulation. I tillæg hertil, kan fagudvalget ikke udelukke at der er sket selektion i inklusion og anvendelse af udsagn fra de inkluderede studier, hvilket medfører, at patientholdningen til SelfBack app fremstår entydig positiv. Fagudvalget vurderer, at der er risiko for at de reelle patientholdninger, i den danske kliniske kontekst, vil være mere nuanceret end, hvad der er af rapporteret i inde-værende.

Fagudvalget vurderer at for den definerede patientpopulation for nærværende evaluering, i øjeblikket ikke eksisterer tilstrækkeligt litteratur til belysning af patienters præferencer i valget mellem almen praksis med eller uden SelfBack app, som støtte til håndtering af uspecifikke lænderygsmerter. Fagudvalget bemærker, at kvantificeringen af den sparsomme data, på patientpræferencer i ansøgningen, ikke bidrager yderligere til fortolkningsgrundlaget.

Derudover er det fagudvalgets vurdering, at der er behov for mere data på området for patienters oplevelse og erfaring med SelfBack app. Fagudvalget fremhæver, at denne data skal være patientdata og ikke andenhåndsberetninger fra fx klinikere eller andre sundhedsprofessionelle. Fagudvalget fremhæver ydermere, at patientdata bør opsamles fra relevante behandlingsforløb med indgang gennem almen praksis og ikke et entydigt kommunalt behandlingsspor. Det er nødvendigt, at denne patientdata skal afspejle de konkrete erfaringer og præferencer, der kan beskrive patienters oplevelse af behandlingsforløb med anvendelse af SelfBack app som tillæg til vanlig behandling.

8 Organisatoriske implikationer

I dette afsnit belyses, hvordan anvendelsen af SelfBack app forventes at påvirke organisationen omkring patienten, herunder:

- Forløbsbeskrivelse: SelfBack app's potentielle indplacering og betydning for behandlingsforløb (afsnit 8.2.1)
- Udbredelse og anvendelse af *Clinical Dashboard*: SelfBack app's potentielle anvendelse blandt klinikere (afsnit 8.2.2)
- Behandleres interesse i teknologien: Ordination og anvendelse af SelfBack-systemet (afsnit 8.2.3)
- Systemkrav og integration i eksisterende systemer (afsnit 8.2.4)
- Håndtering af data og informationer (afsnit 8.2.5)
- Oplæg til licenserings-, service, og driftsaftaler (afsnit 8.2.6)
- Implementering, oplæring og kvalifikationer, der er nødvendige for anvendelse af SelfBack-systemet blandt klinikere og patienter og hvordan disse kvalifikationer opnås (oplæring) (afsnit 8.2.7)
- Forventede produktmodifikationer til SelfBack app (afsnit 8.2.8)

Belysningen af de Organisatoriske Implikationer tager udgangspunkt i, at patientens anvendelse af SelfBack app kræver en lægeordineret licensadgang. I overensstemmelse med evalueringens overordnede PICO-specifikation tages der derfor udgangspunkt i patienternes forløb, fra når de henvender sig i almen praksis med uspecifikke lænderygsmerter.

8.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for belysningen af de Organisatoriske Implikationer består af videnskabelig litteratur, rapporter vedr. pilotafprøvning af SelfBack og udvikling af platformen 'Apps i Almen Praksis', oplæg ved Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), klinikerkontakt samt ansøgers vurderinger. [Tabel 7](#) indeholder en oversigt over de skriftlige kilder, der er anvendt i belysningen af de Organisatoriske Implikationer.

Tabel 7 – Litteratur anvendt i ansøgers belysning af de organisatoriske implikationer. Tabellen er kopieret fra ansøgningen, s. 56-57.

Reference	Studietype/ type af data	Formål med studiet/ dataindsamlingen	Kontekst (År, sted, hvem)	Respondenter (antal, karakteristika)	Komparator
[Bilag 11.3]	DSAM Oplæg på 2024-konference for Sundhed i Muskler og Led	Distribuering af information vedrørende nye retningslinjer til patientforløb for læderygsmærter	2024, Aalborg, for alle, der har interesse i at fremme forskning i muskler og led	NA	NA
[49] (bilag 11.5) Svane, S. F.	Undersøge Self-Back i et pilotforsøg i en dansk kommune.	Pilotafrøvning med kvalitative interview og dataopsamling	Fysioterapeuter i en dansk kommunes genoptræningsenhed	SelfBack som supplement til VP	VP
[34] Stevenson, K. et al. (2024)	Mixed methods studie	Undersøgelse og evaluering af SelfBack og STarT-back som pakke ifm. Impact og uptake hos målpopulationen	2024, Skotland	34 læger.	VP
[35] Marcuzzi, A. et al. (2024)	Kvalitative interviews	Evaluerig af implementering	2024, Norske patienter på venteliste til specialiseret smerteklinik	11 patienter (27-75 år, 8 kvinder), samt 9 sundhedsprofessionelle	VP
[39] Bach, K. et al. (2019)	Design studie / teknisk beskrivelse	At beskrive designet af et kliniker dashboard til SelfBack for data-dreven beslutningstagning i klinisk praksis.	Softwareudvikling til klinisk praksis (2019)	NA	NA
[Bilag 11.7] Stochkendahl et al.] – Procesevaluering; Sundhedsprofessionelles engagement i app'en fra RCT'en	Kvalitative interviews	Identificere sundhedsprofessionelles engagement i rekruttering af patienter	Upubliceret procesevaluering; danske og norske deltagere	57 sundhedsprofessionelle fra Norge samt 39 danske klinikker der rekrutterede 825 patienter.	NA
[Bilag 11.8] - Udtalelse Praktiserende Læge fra "Apps i Almen Praksis"	Mail korrespondence	Undersøge tidsforbrug for læge med erfaring fra projekt "Apps i almen praksis"	2024, online	1 læge	VP
[36] MedCom 2024, Apps i Almen Praksis rapport	Evalueringsrapport med kvalitative interviews som datagrundlag	At udvikle og teste en teknisk løsning, der kan understøtte læger i at anbefale sundhedsapps til patienter og herefter guide patienter i at finde og installere den rigtige app	2024, dansk lægepraksis	9 praktiserende læger, 1 klinikmedarbejder, 14 patienter	VP

Kommenterede [AS2]: Gule markeringer i billedet skal blændes

8.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Ansøger har beskrevet en generaliseret screeningsproces for den inkluderet litteratur i ansøgningen. Den videnskabelige litteratur, som ansøger anvender i sin belysning af emnerne inden for Organisatoriske implikationer, er dog primært udgivet efter publiceringen af evalueringsdesignet for nærværende evaluering, herunder interviewstudierne af Marcuzzi et al. [24] og Stevenson et al. [25] fra 2024.

Studiet af Bach et al. præsenterer designet af det klinikerrettede *Clinical Dashboard* og indeholder derfor ikke et decideret forskningsspørgsmål.

De resterende referencer anvendt i belysningen af de Organisatoriske implikationer udgør ikke videnskabelige studier og er ikke fremkommet gennem formel systematisk litteratursøgning. Ansøger angiver ikke, hvordan referencerne er fremfundet. Ansøger har anvendt citater og uddrag fra det angivne datagrundlag til belysningen af de Organisatoriske implikationer.

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier

Litteraturgrundlaget for ansøgers belysning af de Organisatoriske implikationer er i overensstemmelse med det angivne i evalueringsdesignet. Fagudvalget bemærker, at de anvendte skriftlige referencer, herunder bl.a. studierne af Marcuzzi et al og Stevenson et al., ikke er udarbejdet med henblik på belysning af de emner, der ønskes belyst i forbindelse med nærværende evaluering. Som følge heraf kan referencernes formål være anderledes end belysning af de emner, der er opstillet i nærværende evaluering. Dette kan påvirke fortolkningen af fund fra studierne i konteksten af denne evaluering.

Fagudvalget bemærker, at det ikke er tydeligt, hvordan citater er udvalgt til inklusion i ansøgningen, herunder om der har været fokus på at inddrage forskelligartede holdninger og oplevelser.

Overordnet set accepterer fagudvalget ansøgers litteratursøgning og inkluderede referencer, da fagudvalget vurderer, at emnerne fra evalueringsdesignet belyses fyldestgørende med udgangspunkt heri.

8.1.2 Ekspertudtalelser

Ansøger har indhentet ekspertudtalelser fra praktiserende læger i forbindelse med opgørelsen af tidsforbruget forbundet med ordination af SelfBack app til patienter gennem platformen 'Apps i almen praksis' og anvendelsen af platformen. Ekspertudtalelserne fremgår af SelfBack ansøgningens bilag 11.8.

Ekspertudtalelserne er indhentet via mail fra hhv. **Rasmus Dahl-Larsen (profession: Praktiserende læge)** og **Eilif Hedeman (Profession: Praktiserende læge)**, som begge har indgået i pilotprojektet 'Apps i almen praksis'. Af ansøgningens bilag 11.8 fremgår korrespondancen mellem ansøger og respondenterne, samt dato for korrespondancen. For kommunikationen **med Rasmus Dahl-Larsen** fremgår det ikke tydeligt, hvilket spørgsmål respondenterne er blevet stillet forud for sin udtalelse.

Ansøger har ikke foretaget formel analyse af ekspertudtalelserne.

Fagudvalgets vurdering af indhentning af ekspertudtalelser

Fagudvalget vurderer, at ansøger i tilstrækkelig grad har inkluderet informationer om indhentningen af ekspertudtalelserne til, at disse kan indgå i evalueringsgrundlaget for SelfBack app. Fagudvalget vurderer, at der kan være tale om selektiv dataindhentning. Ekspertudtalelserne udgør ikke et videnskabeligt evidensgrundlag og fagudvalget vurderer, at det ikke har været nødvendigt for ansøger at foretage formel analyse heraf.

Fagudvalget accepterer ansøgers afrapportering af dataindhentningen af ekspertudtalelserne.

8.2 Resultatgennemgang

I nedenstående afsnit præsenteres de væsentligste fund fra ansøgers belysning af emnerne vedrørende Organisatoriske Implikationer, som var angivet i evalueringsdesignet. Resultaterne er afleveret narrativt. Hvor ansøgningen direkte adresserer emnerne fra evalueringsdesignet, er der medtaget udsnit fra ansøgningen. Efter hvert emne præsenteres fagudvalgets vurdering heraf.

Ansøger præsenterer i sin ansøgning informationer, som ikke er efterspurgt i evalueringsdesignet. Fagudvalget har forbeholdt sig retten til ikke at præsentere disse informationer for så vidt, det er vurderet, at informationerne ikke har væsentlig relevans for evalueringen. Fagudvalget henviser til ansøgningen for yderligere informationer.

8.2.1 Forløbsbeskrivelse

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger udarbejde en forløbsbeskrivelse for patienter, der præsenterer i almen praksis med uspecifikke lænderygssmerter, og som har oplevet symptomdebut for mere end fire uger siden. Jf. evalueringsdesignet vurderede fagudvalget, at forløbsbeskrivelsen skal fokusere på, hvordan et forløb med anvendelse af SelfBack forventeligt adskiller sig fra et forløb med vanlig praksis. Forløbsbeskrivelsen bør bl.a. indeholde estimer for det gennemsnitlige antal konsultationer per patient, hvornår patienten typisk henvises til videre udredning i sekundærsektoren, involvering af fysioterapeut, kommunale forløbsprogrammer, mv.

Ansøger angiver, at belysningen af patientforløb med vanlig praksis (dvs. uden SelfBack app) er udarbejdet med udgangspunkt i DSAM's kommende opdatering af Vejledning for håndtering af rygpatienter i almen praksis. Ansøgers estimat af konsultationsmønstre beror på anvendelse af data fra bl.a. Sundhedsstyrelsen, Dansk Rygdatabase og Danmarks Statistik. Ansøgers belysning af patientforløb med SelfBack app tager udgangspunkt i ansøgers vurdering af anvendelse af SelfBack app i praksis under præmissen, at patientens adgang til teknologien gives gennem kontakt til almen praksis.

8.2.1.1 Patientforløb med vanlig praksis

Ansøger angiver følgende for det gennemsnitlige patientforløb i vanlig praksis:

"Der er forskellige adgangsveje til behandling af lænderygssmerter i sundhedsvæsenet i dag i form af konsultationer ved hhv. den praktiserende læge, en fysioterapeut eller en kiropraktor [29,30]. Det er ikke nødvendigt at modtage en henvisning fra lægen for at opsøge behandling med tilskud fra sygeforsikringer for kiropraktik, hvor der for tilskud til fysioterapi modsat kræves en henvisning [30]. Ser man bort for lovgivning om tilskud til behandling, er der ingen regler for, hvilken kliniker patienten skal møde

først, og derfor vil patienter med lænderygsmærter kunne gennemgå forskelligartede behandlingsforløb afhængigt af egne præferencer og den kliniker, de opsøger [18].

Patienter i VP [vanlig praksis, red.] for lænderygsmærter er derfor ikke kun en heterogen population med henblik på ætiologien [...], men også behandlingsforløbet kan være meget forskelligartede."

SelfBack ansøgning, s. 18

Nærværende evaluering tager udgangspunkt i borgere, som præsenterer i almen praksis med uspecifikke lænderygsmærter, hvis symptomdebut var mere end fire uger siden. Den resterende beskrivelse af patientforløb i vanlig praksis tager derfor udgangspunkt i borgere, der præsenterer i almen praksis. For borgere som præsenterer i almen praksis som modtager behandling iht. vanlig praksis, angiver ansøger følgende:

"Beskrivelsen af det gennemsnitlige patientforløb i klinisk praksis i dag tager udgangspunkt i DSAM's kommende opdatering af Vejledning for håndtering af rygpænter i almen praksis [bilag 11.3] samt Sundhedsstyrelsens kliniske retningslinjer for henholdsvis nyopståede lænderygsmærter fra 2016 [29] og kroniske lænderygsmærter fra 2017 [30]. Figur 6 [Figur 1Figur 1 i evalueringsrapporten, red.] viser en oversigt over forløbet fra patientens oplevelse af rygsmerter frem til konsultationen i almen praksis, og den efterfølgende diagnostiske triagering jf. DSAM [bilag 11.3]. Figuren indikerer desuden andelen af lænderygsmærtepatienter, der triageres over i en af de tre underliggende diagnosegrupper for rygsmerter: specifikke rygsmerter og røde flag, nerverodstryk, og uspecifikke lænderygsmærter.

formaterede: Skrifttype: Ikke Kursiv

Ifølge tallene fra DSAM [bilag 11.3] vil 90% af rygsmerterpatienter blive diagnosticeret med uspecifikke rygsmerter, ... [...] I Figur 7 [Figur 2Figur 2 i evalueringsrapporten, red.] oplystes de nuværende behandlingsmuligheder i klinisk praksis for personer med uspecifikke lænderygsmærter jf. de kliniske retningslinjer [29,30]."

SelfBack ansøgning, s. 15-16

formaterede: Skrifttype: Ikke Kursiv

Ansøger angiver yderligere:

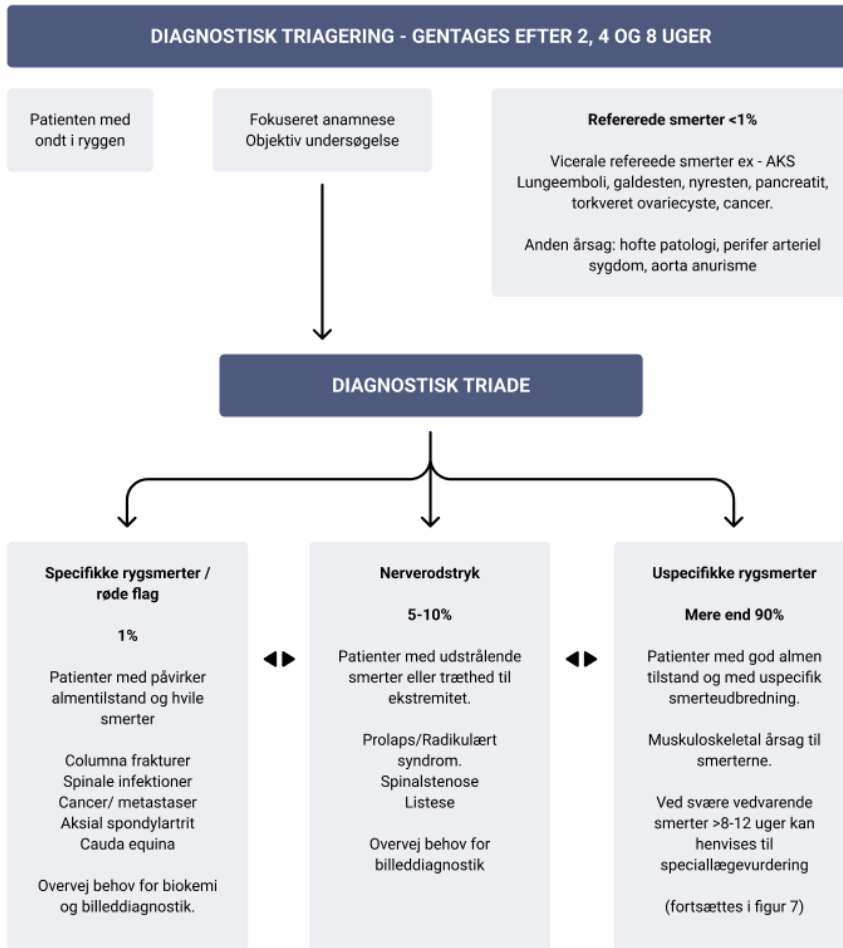
"...i den kommende vejledning bliver medicinsk behandling (herunder opioider) og billedbehandling (MR-scanninger og røntgen) nedprioriteret og erstattet med øget støtte til egenhåndtering, manuel terapi, træning og patientuddannelse."

SelfBack ansøgning, s. 7

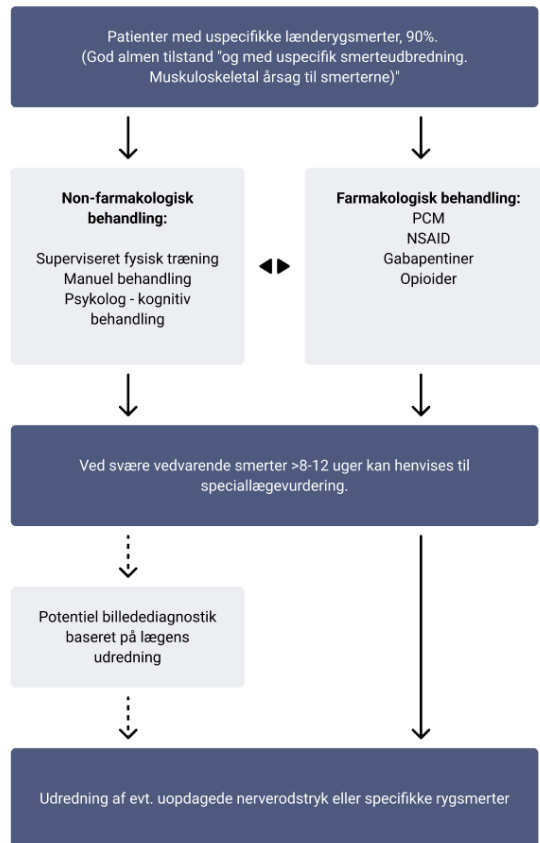
Jf. Figur 1Figur 1 forventes det, at den diagnostiske triagering foretages ved to, fire og otte uger efter symptomdebut. Jf. PICO-specifikationen, vedrører nærværende evaluering udelukkende patienter med uspecifikke lænderygsmærter, der har været over fire uger, hvor ansøgers beskrivelse af triageringen også vedrører patienter, der har haft lænderygsmærter i kortere tid.

Jf. Figur 2Figur 2 består behandlingen af patienter med uspecifikke lænderygsmærter og som er i god almen tilstand og "med uspecifik smerteudbredning. Muskuloskeletal årsag til smerterne" af farmakologisk behandling, herunder CPM, NSAID, gabapentiner og opioider, samt non-farmakologisk behandling, herunder superviseret fysisk træning, manuel behandling, samt psykolog – kognitiv behandling. Først ved svære vedvarende smerter >8-12 uger bør der henvises til speciallægevurdering med efterfølgende potentiel billeddiagnostik baseret på lægens udredning.

Figur 1 – Diagnostisk triagering - Forløbsbeskrivelse af vanlig praksis. Kopieret fra ansøgningen.



Figur 2 – Behandlingsmuligheder i klinisk praksis i dag. Kopieret fra ansøgningen.



Konsultationsmønstre for patienter i vanlig praksis

Fagudvalget har i evalueringsdesignet efterspurgt data for patienters konsultationsmønstre i relation til antal konsultationer, tid til henvisning til sekundærsektor, mv. pr. patient. Ansøger angiver følgende for at estimere antallet for konsultationer pr. patient med uspecifikke lænderygssmerter:

"Ifølge tal fra Sundhedsstyrelsen i 2022-rapporten "Sygdomsbyrden i Danmark – Sygdomme" var den årlige prævalens for personer med lænderygssmerter i hele Danmark i 2017 på 970.289 [19]. Denne rapport har ikke taget højde for incidens, hvilket skyldes, at datagrundlaget kun indeholder oplysninger om den daværende aktuelle sygdomsstatus og ikke oplysninger om sygdomsvarighed eller begyndelsestidspunkt, hvorfor incidensen ikke kunne estimeres [19].

[...] Samfundsøkonomisk ses det, at borgere med lænderygssmerter har behov for 3,57 millioner flere kontakter til deres praktiserende læge samt 1,04 millioner flere kontakter til fysioterapeuter eller kiropraktorer sammenlignet med borgere uden lænderygssmerter [19]. Denne population udgør 7,5% af alle kontakter hos de alment praktiserende læger og 20,8% af alle besøg hos kiropraktorer eller fysioterapeuter [19].

[...] For lægebesøg var der i 2023 registreret i alt 44,1 mio. kontakter [21], og 7,5% heraf svarer til 3,3 mio. kontakter relateret til lænderygsmærter. Ifølge Sundhedsdatastyrelsens rapport om danskernes forbrug af fysioterapi fra 2019 var der 4,026 mio. kontakter i fysioterapien i det år [22]. Antallet af patienter i kiropraktikken målte i år 2022 369.032 patienter jf. Dansk Kiropraktorforenings årsrapport [23], som hver har haft ca. 5,5 kontakter i gennemsnit [24], svarende til 2,03 mio. årlige kontakter i kiropraktikken. For årlige kontakter til fysioterapi og kiropraktik i Danmark i alt vil der således ud fra de seneste tal have været 1,26 mio. kontakter relateret til lænderygsmærter i 2022 udledt fra antagelsen om de 20,8% af alle kontakter i fysioterapi og kiropraktik er lænderygsmærter jf. Sundhedsbyrden [19].” [sekretariatets understregninger, red.]

SelfBack ansøgning, s. 13-14

Ansøger angiver i tillæg:

”Patienten vil, hvis der anvendes tal for andre multisyge patienters besøg hos egen læge, typisk have mellem 11 og 25 årlige besøg hos egen læge baseret på statistikker for patienter med hhv. én kronisk lidelse og patienter med tre eller flere kroniske lidelser [31].

”Patienten vil forventeligt have 5-6 fysiske konsultationer ved lægen³, der følger behandlingen af lænderygsmærterne, mens fysioterapi- og/eller kiropraktorforløb samtidigt pågår.

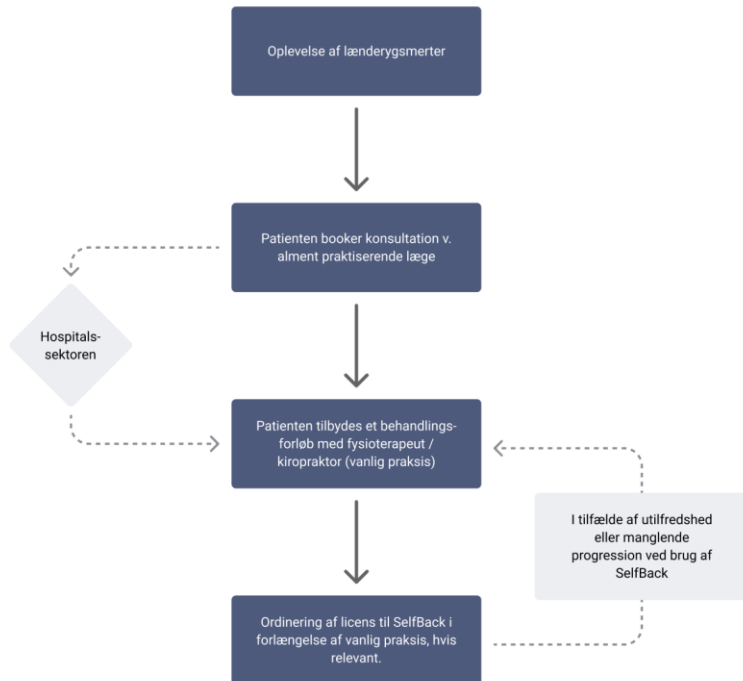
Fodnote 3: Årlige fysiske kontakter i almen praksis på 20,6 mio. (jf. Danmarks Statistik) hvoraf 1,57 mio. er relateret til lænderygsmærter (7,5% af alle kontakter jf. Sygdomsbyrden) divideret med de ca. 267.000 personer med lænderygsmærter, der årligt søger læge (ca. 27,5% af de 970.000 personer med lænderygsmærter).” [sekretariatets understregninger]

SelfBack ansøgning, s. 17-18

8.2.1.2 Patientforløb med SelfBack app

Ansøger angiver, at patienter på nuværende tidspunkt kan få adgang til teknologien, hvis de er blevet henvist til fysioterapi eller kiropraktik fra egen læge eller fra hospitalssektoren, som visualiseret i [Figur 3](#). SelfBack app anvendes på nuværende tidspunkt ikke bredt, og visualiseringen i [Figur 3](#) reflekterer derfor udelukkende lokale aftaler og forsøg.

Figur 3 – Flowchart der viser et gennemsnitligt SelfBack-relateret behandlingsforløb i dag. Kopieret fra ansøgningen.



Ansøger beskriver hvordan det gennemsnitlige patientforløb med adgang til SelfBack app kan se ud, hvis SelfBack app implementeres til bredere anvendelse i det danske sundhedsvæsen:

"I et patientforløb, der inkluderer SelfBack, ændres forløbsbeskrivelsen for den nuværende kliniske praksis [...] nærmest ikke. SelfBack-interventionen vil i tilfælde af en positiv vurdering og resulterende anbefaling fra Behandlingsrådet indplaceres i den praktiserende læges værktøjskasse med non-farmakologiske behandlinger, som illustreret i Figur 8 [Figur 4 i evalueringsrapporten, red]."

"[...] Forløbsbeskrivelsen for et behandlingsforløb med anvendelse af SelfBack kan beskrives som følgende: I forbindelse med lægens undersøgelse af røde flag ved den indledende konsultation, vil der samtidigt blive screenet for egnethed til digital egenhåndteringsstøtte ved hjælp af SelfBack. Ved gensidig positiv tilbagemelding, vil et forløb kunne igangsættes. Ved henvisning til et kommunalt forløbsprogram igangsættes SelfBack på samme vis; enten hos lægen eller hvor lægen godkender SelfBack til patienten/borgerens forløb. Dermed bliver den eneste forskel fra nuværende kliniske praksis, at SelfBack kan ordineres selvstændigt som behandlingstilbud fra lægen eller som tillæg/understøttende element i forbindelse med henvisning til fysioterapi eller øvrige kommunale tilbud."

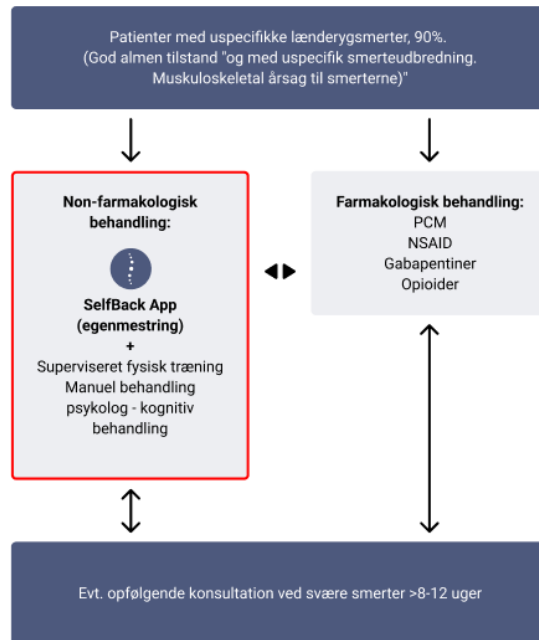
SelfBack ansøgning, s. 18-19

Figur 4 – Ansøgers forslag til hvordan SelfBack app kan inkluderes som et af de alment praktiserende lægers behandlingsværktøjer. Bemærk figuren er en gentagelse af Figur 2, men med indplacering af SelfBack app som et

formaterede: Skrifttype: Ikke Kursiv

formaterede: Skrifttype: Ikke Fed

nonfarmakologisk redskab der kan anvendes i behandlingen af patienter med uspecifikke lænderygsmærter. Kopieret fra ansøgningen.



Ansøger angiver i tillæg:

"Ved en positiv anbefaling af SelfBack i Behandlingsrådet, vil det give mening at bygge videre på "Apps i Almen Praksis"-projektet [10,36], og fortsætte implementeringen denne vej igennem."

SelfBack ansøgning, s. 60

Under henvisning til kontakt til og citater fra alment praktiserende læger angiver ansøger følgende for de praktiserende lægers tidsforbrug i forbindelse med ordinerings af SelfBack app:

"Baseret på disse udtalelser tyder intet på, at det vil kræve ekstra tid af lægen, hvis SelfBack tilbydes til patienter under konsultation i almen praksis."

SelfBack ansøgning, s. 64

Konsultationsmønster for patienter i forløb med SelfBack app

Ansøger angiver ikke estimater for antallet af konsultationer for patienter i forløb med SelfBack app.

Fagudvalgets vurdering af forløbsbeskrivelserne

Fagudvalget er enige i ansøgers vurdering af, at borgere i praksis ofte opsøger andre sundhedsprofessionelle end almen praksis, når de oplever uspecifikke lænderygssmerter; enten før de opsøger almen praksis eller sideløbende hermed. Fagudvalget bemærker derfor, at nærværende evaluering ikke nødvendigvis favner alle borgere, der oplever uspecifikke lænderygssmerter med en varighed på over fire uger, som potentielt kunne være brugere af SelfBack app.

Ansøgers beskrivelse af patientforløbet med og uden SelfBack app reflekterer behandlingsforløbet med udgangspunkt i DSAM kommende Vejledning for håndtering af rygpatienter i almen praksis, som på tidspunktet for nærværende evaluering endnu ikke er gældende. Fagudvalget gør opmærksom på, at den endelige vejledning kan have en anden ordlyd, end ansøger præsenterer i sin ansøgning. Fagudvalget bemærker i denne forbindelse, at ansøger med fordel kunne have baseret sin beskrivelse på publicerede, gældende forløbsbeskrivelser, da det ville have øget transparensen og mindsket risikoen for, at ansøgers beskrivelse ikke er i overensstemmelse med den fremtidige udgivelse fra DSAM. Ansøger angiver i sin beskrivelse af SelfBack app's indplacering i patientforløbet angiver, at "*i forbindelse med lægens undersøgelse af røde flag ved den indledende konsultation, vil der samtidigt blive screenet for egnethed til digital egenhåndteringsstøtte ved hjælp af SelfBack. Ved gensidig positiv tilbagemelding, vil et forløb kunne igangsættes.*" Fagudvalget understreger, at denne beskrivelse i nærværende evaluering kun er gældende for så vidt patienten har haft symptomer i over fire uger ved den pågældende konsultation, jf. PICO-specifikationen.

Fagudvalget vurderer, at ansøgers estimat af antallet af konsultationer pr. patient i almen praksis (gennemsnitligt 5-6 konsultationer pr. forløb), ved fysioterapeuter samt kiropraktorer (5,5 konsultationer pr. forløb) er behæftet med væsentlig usikkerhed, da ansøger har kombineret data fra forskellige kilder og foretager antagelser vedrørende de samlede antal konsultationer og det forventede antal patienter. Fagudvalget bemærker, at der eksisterer nyere kilder, der kunne have informeret ansøgers estimater af konsultationsmønstrene. Ansøger har ikke i forbindelse med belysningen af patientforløbet med SelfBack app angivet, hvordan konsultationsmønsteret forventes at være ved anvendelsen af teknologien. Fagudvalget henviser derfor til afsnit 9.8.2.2 for ansøgers og fagudvalgets vurdering af, hvordan anvendelsen af SelfBack app påvirker patienters konsultationsmønstre.

Se afsnit 8.2.2 for fagudvalgets bemærkninger vedrørende behandleres mulighed for at ordinere anvendelsen af SelfBack app herunder anvendelsen af platformen 'Apps i almen praksis'.

Fagudvalget accepterer ansøgers forløbsbeskrivelse af patientforløbet med vanlig praksis og SelfBack app, for så vidt der ikke sker væsentlige ændringer i relation til den præsentation der foreligger for DSAM's kommende revision af deres vejledning for håndtering af rygpatienter i almen praksis. Fagudvalget vurderer, at SelfBack app har potentiale for at kunne implementeres som et non-farmakologisk redskab i behandlingsforløbet for patienter med uspecifikke lænderygssmerter som har haft symptomer i mere end fire uger.

8.2.2 Udbredelse og anvendelse af *Clinical Dashboard*

Jf. evalueringsdesignet, skal ansøger beskrive, hvem der forventes at være brugere af behandlernes *Clinical Dashboard*, samt i hvilken grad *Clinical Dashboard* forventes at blive udbredt inden for de forskellige faggrupper ved en anbefaling af teknologien fra Behandlingsrådet [nu: Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, red.]. Fagudvalget har i evalueringsdesignet henledt opmærksomhed på, at almen praksis forventeligt vil opnå afregning i forbindelse med licens til *Clinical Dashboard* fra de danske regioner, mens andre aktører, herunder fysioterapeuter og kiropraktorer, selv forestår afregningen. Ansøger bør forholde sig til, hvordan dette påvirker optaget af *Clinical Dashboard* blandt disse

behandlergrupper. Fagudvalget har i tillæg indstillet, at ansøger beskriver, om og hvordan anvendelse af SelfBack app og det tilhørende *Clinical Dashboard* forventes at påvirke det tværfaglige samarbejde om behandling af patienter med uspecifikke lænderygsmærter, herunder hvilke funktionaliteter, der eventuelt forventes at understøtte samarbejdet.

Ansøger baserer sin beskrivelse af udbredelse og anvendelse af *Clinical Dashboard* på designstudiet af Bach et al. og egne vurderinger.

Der gøres opmærksom på, at klinikerens anvendelse af *Clinical Dashboard* ikke er betingende for deres patienters brug af SelfBack app, men at *Clinical Dashboard* er et klinikerrettet optionelt værktøj, der muliggør, at de kan følge patienters brug af SelfBack app'en (se også afsnit 8.2.4). *Clinical Dashboard* blev ikke anvendt ved gennemførelse af det kliniske studie af Sandal et al. Den kliniske effekt som afrapporteret i afsnit 6.2 er derfor ikke betinget af anvendelsen af *Clinical Dashboard*.

Ansøger beskriver følgende for elementet *Clinical Dashboard*:

"Nogle klinikere har i forbindelse med udviklingen af SelfBack udtrykt ønske om at kunne følge deres patienters udvikling i forbindelse med brugen af SelfBack [39]. SelfBack Clinical Dashboard er således udviklet i beta-version som et optionelt værktøj til sundhedspersonalet, der har patientkontakten og er tovholderansvarlige i forbindelse med behandlingens træningselementer."

SelfBack ansøgning, s. 61

I forhold til hvordan anvendelse af SelfBack app og det tilhørende *Clinical Dashboard* forventes at påvirke det tværfaglige samarbejde om behandlingen, skriver ansøger følgende:

"Anvendelsen af SelfBack + Clinical Dashboard kan potentielt styrke det tværfaglige samarbejde i forbindelse med behandlingsforløbene i fremtiden, da det giver mulighed for at minimere recall-bias og facilitere 'shared decision making'. Muligheden for at få et objektivt datadrevet indblik i patientens compliance med behandlingen kan give et mere retvisende billede af patienten/borgerens generelle tilstand. I et behandlingsforløb, hvor der indgår flere aktører, kan dashboardet således udgøre et fundament for datadreven interoperabilitet og shared decision making med høj klinisk værdi."

I forbindelse med brugen af dashboardet i praksis udtrykker de sundhedsprofessionelle ikke et behov for at konfrontere patienten i tilfælde af lav compliance, da der ikke er ønske om at få patienten til at føle sig overvåget. Værdien af dashboardet ses i kraft af muligheden for at yde et større niveau af støtte, såfremt kliniske værdier (f.eks. egentlig smerteintensitet) mod forventning stiger. Denne baggrundsviden og ekstra indsigt i patientens behandlingsforløb giver behandleren bedre forudsætninger for at yde målrettet støtte og rådgivning til den enkelte patient inden for den begrænsede konsultationstid, hvilket er til fordel for både behandleren og patienten."

SelfBack ansøgning, s. 61

Fagudvalgets vurdering af ansøgers beskrivelse af udbredelse og anvendelse af *Clinical Dashboard*

Fagudvalget bemærker, at det af det indsendte materiale ikke er tydeligt, hvilke behandlergrupper der forventes at være brugere af *Clinical Dashboard*, om end det indikeres, at ressourcen kan bruges af flere aktører i patientens behandlingsforløb, f.eks. af citatet på s. 65⁵⁷, hvor det fremgår at behandlere i kommunalt regi kan anvende værktøjet. Med udgangspunkt i ansøgers beskrivelse finder fagudvalget det svært at vurdere, hvordan *Clinical Dashboard* anvendes i praksis, herunder om og hvordan *Dashboardet* skal anvendes som kommunikationsredskab mellem patient og behandlere og behandlere imellem. Fagudvalget udtrykker tvivl om, hvordan anvendelse af *Clinical Dashboard* vil påvirke det tværsektorielle samarbejde, herunder særligt om og hvordan det kan påvirke behandlingsansvaret, hvis flere sundhedsaktører har adgang til patientens data.

Fagudvalget henviser til afsnit 9.8.1.2 og 9.8.1.4 for indsigt i ansøgers forventning til optaget blandt alment praktiserende læger, dvs. hvor stor en andel der forventes at ordinere SelfBack app ved en anbefaling heraf fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Ansøger forholder sig ikke til udbredelsesgraden af *Clinical Dashboard* blandt øvrige sundhedsprofessionelle.

Fagudvalget bemærker, at ansøgers beskrivelse af, hvordan SelfBack app kan understøtte det tværfaglige samarbejde, baserer sig på ansøgers forventninger hertil, og at disse vurderinger derfor skal tolkes med forsigtighed, da de ikke er datadrevne. Fagudvalget henviser til afsnit 8.2.3 nedenfor for indblik i behandleres oplevelser med anvendelsen af SelfBack app/*Clinical Dashboard*.

8.2.3 Behandleres interesse i teknologien

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger forholde sig til, om der blandt de forventede behandlere ses en interesse i at 1) kunne give patienter adgang til SelfBack og 2) anvende data fra SelfBack i deres behandling af og kommunikation med patienten. Ansøger bør angive baggrunden for behandlernes holdning.

Ansøger angiver, at belsningen af behandleres interesse i teknologien er opgjort med udgangspunkt i to publicerede videnskabelige studier og et studie, der ved indleveringen af ansøgningen ikke var publiceret, og fremhæver udtalelser fra respondenter i studierne i deres belsning.

Ansøger opsummerer behandleres oplevelser med SelfBack app/*Clinical Dashboard* således:

"De behandlere, der har arbejdet med SelfBack, udtrykker alle at de føler der bibringes værdi til deres arbejde gennem disse data og at det har opkvalificeret deres beslutninger baseret på dag-til-dag-opsamling af data, og gjort journalisering lettere."

SelfBack ansøgning, s. 57

8.2.3.1 Interesse i SelfBack app som redskab for patienterne

Ansøger angiver følgende som eksemplificering af behandlernes interesse i at give patienter adgang til SelfBack app fra studiet af Stohckendahl et al:

"We have a lot of those NOT eligible, unfortunately²⁸ [se fodnote, red.]. And the only downside was that we were sorry, we couldn't simply send a bunch [of patients] to you. Because, if it had been everybody with back pain, we would have bombarded you [with patients]." [bilag 11.7]"

SelfBack ansøgning, s. 58

En respondent i studiet af Stohckendahl et al. fremhæver den værdi, det kan have i sig selv at have flere behandlingsredskaber til rådighed:

"A chiropractor explained how having "as many different tools as possible" (Chira5_DK_1), in the toolbox was necessary to target different types of patients – the app might target patients that would otherwise not be easily supported."

SelfBack ansøgning, s 132

[bilag 11.7 Uddrag af studie af Stohckendahl et al. (upubliceret på ansøgningstidspunktet)]

Nogle parter vurderer i tillæg, at patienternes anvendelse af SelfBack app potentielt kan være tidsbesparende for det behandelende personale i deres kontakt med patienter, der hurtigt opnår selvstændighed i øvelser:

"Hos en dansk kommunes behandlere fortælles der, på baggrund af en pilotafprøvelse af SelfBack, følgende vedrørende potentiel ressourcebesparelse ved brug af SelfBack:

"Hos de borgere, der hurtigt bliver selvkørende, vurderer fysioterapeuterne at have et mindre tidsforbrug end vanligt. Den ene fysioterapeut vurderer, at SelfBack vil kunne spare noget i den gængse arbejdsgang for de borgere, der hurtigt bliver selvkørende." [49].

Et gennemgående tema for fysioterapeuterne er tidsbesparelsen ved at bruge SelfBack, og med udsigten til flere behandlingskrævende patienter/borgere i nær fremtid, synes det at være et punkt som fysioterapeuterne er meget interesserede i at tænke SelfBack ind i."

SelfBack ansøgning, s. 63

8.2.3.2 Interesse i SelfBack app som redskab i behandling

I relation til hvordan SelfBack app påvirker behandlernes arbejde og kommunikation med patienter, skriver ansøger opsummerende på baggrund af studiet af Marcuzzi et al.:

"Fra de norske sundhedsprofessionelle blev der lagt vægt på, hvordan den tilgængelige information i SelfBack-appen understøttede deres egen kommunikationen til patienterne og hjalp med at forebygge, at patienterne gik hjem og fandt utroværdig information på internettet:

²⁸ Sekretariatet bemærker, at den begrænsning, der refereres til i citatet, relaterer sig til de eksklusionskriterier der var sat op for patienter i studiet af Sandal et al.

"Knowing the information is given via the health service can be a reassurance, and they may be more confident that it is nuanced and correct. They can go back and see 'yes, that's consistent with what the doctor said'. (Female, focus group 2)" [35].

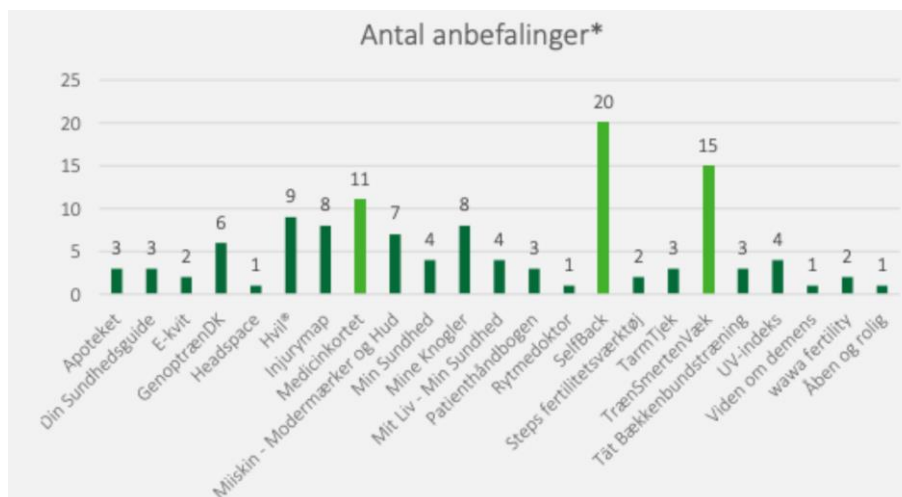
SelfBack ansøgning, s. 58

Under henvisning til en oversigt over anbefalingsmønstre (Figur 5) fra det danske pilotprojekt, 'Apps i almen praksis' under MedCom, angiver ansøger:

"Dette er en yderligere indikation for, at SelfBack er et efterspurgt redskab i den danske lægepraksis, til at understøtte behandlingen af de mange patienter med lænderygsmerter"

SelfBack ansøgning, s. 59

Figur 5 – Oversigt over antallet af gange en given app er blevet anbefalet i pilotprojektet 'Apps i Almen Praksis'. 'Kopieret fra ansøgningen.



Ansøger præsenterer i tillæg niveauet af kongruens mellem behandlernes vurdering af SelfBack app's indhold set i forhold til hvad, behandlerne selv ville have foreslået som behandling for deres patienterne:

"I forlængelse af de kvalitative udsagn fra interviews med sundhedsprofessionelle, der har prøvet kræfter med SelfBack i praksis, indeholdt den ene upublicerede procesevaluering også kvantitative tal for overordnet tilfredshed og enighed mellem de sundhedsprofessionelle og det aktuelle indhold i SelfBack-appen. Disse tal viser, at der var høj enighed (84-89%) med indholdet i de foreslåede egenhåndsbehandlingsplaner i app'en, hvor de praktiserende læger var mest enige (75-100%), og person lige træner var mindst enige (76-89%) [bilag 11.7]."

SelfBack ansøgning, s. 58-59

Ansøger angiver dog også, at der kan være en vis modstand blandt klinikere mod anvendelsen af SelfBack app:

“Den hyppigste kritik kom fra klinikere (fysioterapeuter, kiropraktorer eller personlige trænere), der ønsker større indflydelse på, samt information omkring, hvilke øvelser patienterne tilbydes gennem appen og muligheden for at korrigere i disse. En enkelt fysioterapeut fra procesevalueringen følte, at vedkommende blev overflødiggjort af appen, og hun så ikke positivt frem imod digitale løsninger som denne [34].”

SelfBack ansøgning, s. 59

Fagudvalgets vurdering af ansøgers beskrivelse af behandleres interesse i teknologien

Fagudvalget bemærker, at ansøgers belysning af emnet tager udgangspunkt i publiceret litteratur, hvilket øger validiteten af fundene. En del af de præsenterede citater stammer fra fysioterapeuter og kiropraktorer. Fagudvalget bemærker, at interessen for SelfBack app blandt alment praktiserende læger i højere grad ville være relevante for nærværende evaluering, jf. at patienternes adgang til teknologien antages at skulle foregå gennem almen praksis. Fagudvalget vurderer, at citater fra andre behandlergrupper ikke nødvendigvis er repræsentative for holdninger blandt alment praktiserende læger.

Fagudvalget hæfter sig ved, der er inkongruens imellem de kliniske resultater, der indikerer relativt lav effekt af teknologien sammenholdt med de udpræget positive udtalelser fra behandlere, der er afleveret i ansøgningen. Fagudvalget bemærker, at det ikke er muligt at identificere, om der er foregået selektion i de anvendte citater.

Fagudvalget kan på baggrund af det indsendte materiale ikke skelne, om behandlernes interesse og oplevelser er med SelfBack app som enkeltstående element, eller det er SelfBack app og *Clinical Dashboard* anvendt i kombination.

Baseret på et fagligt skøn vurderer fagudvalget det sandsynligt, at app's i fremtiden vil få en mere fremtrædende rolle i behandlingen som følge af større teknologiparathed blandt de praktiserende læger. Fagudvalget vurderer tilsvarende, at den høje anbefalingsfrekvens af SelfBack i pilotprojektet 'Apps i almen praksis' reflekterer en reel interesse i app'en i behandlingen af borgere med lænderysmerter.

8.2.4 Systemkrav og integration i eksisterende systemer

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger angive hvilke teknologier, der er nødvendige for, at SelfBack app kan anvendes af patienter og behandlere. Ansøger skal angive, om og hvordan SelfBack kan integreres i eksisterende systemer og eventuelle kompatibilitetsproblemer, der måtte være, hvis SelfBack skal bruges i samspil med allerede anvendt teknologi i sundhedssektoren. I denne forbindelse bør ansøger forholde sig til, hvorledes eventuelle udfordringer imødekommes.

Ansøgers angivelse af systemkrav og integration i eksisterende systemer baserer sig på ansøgers kendskab til produktet.

Ansøger beskriver:

“Patienten skal have en smartphone med internetadgang til brugen af SelfBack. Ift. Android skal det være version 8.1 eller nyere. Ift. iPhone skal det være iOS version 15.6 eller nyere. Hvis patienten ikke har en telefon, der understøtter disse styresystemer, så er det ikke muligt at installere SelfBack. Datamængden der bruges af SelfBack er minimal, og konstituerer ikke et egentligt fokuspunkt, da langt de fleste vil have nok data og/eller WiFi til at bruge appen i deres almindelige mobilabonnement.”

Behandlere kan bruge PC eller Tablet, hvis man ønsker at tilgå Clinical Dashboard og se data fra patientens forløb med SelfBack [39]. Brug af SelfBack Clinical Dashboard er blot en mulighed, og ikke en forudsætning, for at udlevere SelfBack-appen til borgeren. SelfBack er designet til, via såkaldte Application Programming Interfaces, (API'er), at kunne integreres i samspil med allerede anvendte EPJ'er, og andre IT-systemer og databaser i det offentlige. **Et eksempel er, at appen allerede er koblet op på NHS Englands EMIS system. I Danmark er en integration gennemført til det private KirCacs-system, som anvendes i Kiropraktorklinikker.**

SelfBack ansøgning, s. 62-63

I forhold til hvordan behandlere kan tilgå og anbefale SelfBack app til patienter, beskriver ansøger:

"Ved en positiv anbefaling af SelfBack i Behandlingsrådet, vil det give mening at bygge videre på "Apps i Almen Praksis"-projektet [10,36], og fortsætte implementeringen denne vej igennem."

SelfBack ansøgning, s. 60

"SelfBack har været en del af "Apps i almen praksis"-projektet under MedCom [36], hvor SelfBack er anvendt som pilot-app af PLSP for at demonstrere, hvordan apps kan udstilles til læger i almen praksis, og derfra anbefales til borgerne via appen "Min Læge" (som udbydes af PLO). Projektet "Apps i almen praksis" er endnu ikke afsluttet, men det forventes at danne grundlaget for en driftbar løsning efter gennemførsel af pilotprojekter, og i så fald vil SelfBack således allerede være tilgængelig for "ordning" til rygpatienter af praktiserende læger via denne løsning."

SelfBack ansøgning, s. 63

Fagudvalget bemærker, at ansøger præsenterer citater fra læger, der understøtter at anvendelse af "Apps i almen praksis" ikke er mere tidskrævende eller besværligt end at skrive recepter eller ordinere andre behandling, f.eks. ved fysioterapeut. Nærværende analyse vedrører SelfBack app og ikke platformen, hvorfor yderligere fund i denne forbindelse ikke præsenteres i nærværende rapport. Fagudvalget henviser til ansøgningen for yderligere information.

Ansøger bemærker i relation til muligheden for understøttelse af det tværsektorielle arbejde, som også nævnes i afsnit 8.2.2, som et potentiale ved anvendelsen af SelfBack app/Clinical Dashboard:

"Såfremt SelfBack skal være et tilgængeligt værktøj i behandlingen af patienter med lænderygsmerter, der visiteres videre til den kommunale sektor, er der behov for at sikre integration mellem digitale systemer i sektorovergangen, således at tidligere patientdata fra SelfBack appen også kan tilgås af potentielle nye behandlere i kommunen."

SelfBack ansøgning, s. 60

Ansøger angiver potentialer for samarbejde med de offentlige kliniske databaser i forhold til anvendelse af data fra SelfBack serveren. Fagudvalget vurderer dog, at dette forhold ligger uden for nærværende evalueringens indhold og henviser til ansøgningen.

Fagudvalgets vurdering af systemkrav og integration i eksisterende systemer

Fagudvalget bemærker, at krav til styresystemer på telefonerne kan skabe en barriere for nogle patienter, der ikke har en (nyere) smartphone.

Fagudvalget vurderer, at det kan blive en barriere for alment praktiserende lægers anvendelse og potentielle ordination af SelfBack app, at *Clinical Dashboard* ikke er direkte integreret i de elektroniske patientjournalssystemer, da det er fagudvalgets vurdering, at klinikere generelt set ønsker at kunne tilgå patientdata i deres egne systemer. Fagudvalget vurderer, at dette kan påvirke motivationen for anvendelse og derfor optaget af teknologien blandt de alment praktiserende læger.

Ansøger gør opmærksom på, at understøttelsen af det tværsektorielle arbejde kræver integration mellem de digitale systemer i sektorovergangen. Fagudvalget vurderer, at denne integration kan blive udfordrende og derfor udgøre en barriere for den tværsektorielle anvendelse af SelfBack app/*Clinical Dashboard* og dermed opnåelse af de potentielle gevinster ansøger beskriver i forhold til understøttelse af det tværsektorielle arbejde. Fagudvalget vurderer, at integration af SelfBack-systemet, herunder *Clinical Dashboard* i alle relevante eksisterende systemer kan blive meget ressourcekrævende.

8.2.5 Håndtering af informationer og data

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger kort beskrive de forhold, der gør sig gældende i forbindelse med anvendelsen af SelfBack, hvad angår:

- Informationssikkerhed
- Indsamling og deling af personlige data
- Ejerskabsforhold til data
- Hvor længe data opbevares

Ansøgers angivelse af håndtering af informationer og data baserer sig på ansøgers kendskab til produktet.

Ansøger angiver følgende:

"SelfBack er GDPR-compliant, og der opsamles kun de informationer om brugeren, som er absolut nødvendige for leverance af den service, der tilbydes gennem SelfBack. Der er ingen sporings- eller annoncenetværk tilknyttet SelfBack. Selve appen og de bagvedliggende servere er blevet penetrationstestet hos ATOS, som er en ledende europæisk IT-koncern med special i cybersikkerhed, hvor SelfBack bestod testen. Al data opbevares i EU-datacentre, og der foreligger en særlig databehandler-aftale med Amazon Web Services som garanti for, at data ikke kommer uden for Europa. Indsamlingen af data sker kun efter forudgående informeret samtykke med brugeren, og deling sker kun ved samtykke. Alle brugere kan fra appen tilbagekalde deres samtykke, slette deres profil og bede om at få udleveret deres data, samt bede om at alt data slettes fra SelfBack serveren. På denne måde ejer brugeren den data, som bruges i SelfBack, og brugeren har fuld kontrol jf. GDPR. Data opbevares i to år, inden den bliver slettet, og brugeren informeres om dette som en del af indhentning af samtykke."

SelfBack ansøgning, s. 63

Fagudvalgets vurdering af ansøgers beskrivelse af informationer og data

Fagudvalget hæfter sig ved, at data forventes opbevaret i to år. For så vidt SelfBack app forventes anvendt i behandling, bemærker fagudvalget, at det er muligt, at data skal opbevares i længere tid, hvilket kan komme til at udgøre en meromkostning i relation til serverplads, mv.

Fagudvalget bemærker, at nogle patienter potentielt vil have modvilje mod deling af informationer, for så vidt *Clinical Dashboard* muliggør at flere behandlergrupper kan få adgang til patientens træningsdata.

Fagudvalget vurderer, at ansøger har belyst relevante forhold vedrørende informationer og data tilfredsstillende, og accepterer ansøgers beskrivelse af håndtering af informationer og data.

8.2.6 Oplæg til licenserings-, service- og driftsaftaler

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger i det omfang, det er muligt, beskrive den forventede licenseringsaftale, der skal indgås i forhold til indkøb af SelfBack-licenser til patienter og behandlere. Det er i den forbindelse relevant, at ansøger beskriver indholdet af service- og driftsaftaler, der forventes at skulle indgås i forbindelse med anvendelsen af SelfBack. Fagudvalget har i tillæg bedt ansøger beskrive under hvilke forhold patientens anvendelse af SelfBack app forventes at stoppe. Ansøger skal i denne forbindelse forholde sig til muligheden for genåbning af en brugerprofil, hvis en patients licensadgang ikke fornyes, men bliver det på et senere tidspunkt.

Ansøgers oplæg til licenserings-, service- og driftsaftaler baserer sig på ansøgers tidligere erfaringer og vurderinger.

Ansøger beskriver sit oplæg til licenserings-, service- og driftsaftaler som følgende:

"SelfBack tilbyder normalt tre former for licensaftaler:

- 1. Individuelle brugerlicenser "over the counter" (Pris afregnet pr. bruger for 3 mdr. brug).*
- 2. Volumen licens (Fast pris i en tidsbegrænset periode, f.eks. 9 mdr. eller 1 år, med ubegrænset antal af licenser inkluderet).*
- 3. App på recept, d.v.s. national aftale, hvor den offentlige sygesikring betaler en på forhånd aftalt pris per bruger for den ønskede varighed. [...]*

Ansøger tager i dette regi udgangspunkt i volumen-modellen (eller Fastpris-modellen) [...], hvor man ønsker at kende den samlede omkostning for f.eks. 1 års brug på forhånd. Aftalen indgås for et afgrænset geografisk område [...] og er tidsbegrænset til f.eks. 1 år, men indeholder et ubegrænset antal brugerlicenser, som kan udleveres på forskellige tidspunkter i patientforløbet. [...] Ved Volumenprismodellen har det for den offentlige indkøber den fordel, at den samlede pris er kendt for hele perioden fra start, og stykprisen pr. patient falder, des flere patienter man får udleveret licenser til. Det deraf følgende incitament sikrer en hurtig skalering og udbredelse, hvilket har vist sig at være optimalt for at sikre en effektiv implementering af SelfBack."

SelfBack ansøgning, s.61-62

Ansøger angiver følgende forhold for sit oplæg til en eventuel kontrakt med de danske regioner:

- Anvendelsen af en volumenlicenspris hvor den årlige prissætning stiger som følge af et forventet stigende antal brugere over tid (se uddybet i afsnit 9.8.1 for sammenhæng mellem patientpopulationens størrelse, forventet markedsoptag og prisoplæg)
- Licenser, support og vedligehold af den digitale sundhedsintervention er inkluderet (service efter implementering, herunder server-hosting, opdateringer, support for klinikere og brugere, kontinuerlig opdatering mv. af SelfBack app, cyber-security opdateringer, certificeringsvedligeholdelse for regulatorisk compliance, mv.)
- Optionel adgang til *Clinical Dashboard* for behandlere i regionalt regi (alment praktiserende læger, samt regionalt ansatte fysioterapeuter og kiropraktorer) er inkluderet

Ansøger tilføjer:

"Ved evt. kontraktindgåelse vil der på regionsniveau være mulighed for at indgå aftale om særlig tilpasninger ifm. ønsker om integration til fagsystemer eller patientjournaler."

SelfBack ansøgning, s.61

Fagudvalgets vurdering af licenserings-, service- og driftsaftaler

Det er ikke angivet i ansøgningen, om ansøger ønsker at indgå aftaler med de enkelte regioner, eller om der ønskes en fællesregional aftale. Jf. at oplægget til volumenlicensprisen relaterer sig til ansøgers estimat af patientpopulationens størrelse på nationalt niveau, vurderer fagudvalget, at der lægges op til et fællesregionalt indkøb af teknologien.

Ansøger har ikke beskrevet under hvilke forhold patientens anvendelse af SelfBack forventes at stoppe. Fagudvalget vurderer, at de endelige betingelser i forbindelse med afbrudt anvendelse af SelfBack app vil blive udarbejdet i forbindelse med en eventuel kontrakt med de danske regioner.

Desuagtet de manglende informationer vedrørende afbrydelse af behandling med SelfBack app accepterer fagudvalget ansøgers beskrivelse af prismodellen for en eventuel kontrakt for investering i SelfBack app.

8.2.7 Implementering, oplæring og kvalifikationer

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger forholde sig til, om anvendelsen af SelfBack kræver særlige kvalifikationer (viden eller færdigheder) ved personalet som skal håndtere app'en og *Clinical Dashboard*. I sammenhæng hermed er det relevant at beskrive hvilket kompetenceløft, der er nødvendigt blandt behandlere og patienter for, at de kan anvende SelfBack hensigtsmæssigt. Ansøger forventes at beskrive, hvordan en eventuel oplæring og eventuel opfølgende kurser i brug af SelfBack for behandlere og patienter forventes gennemført, f.eks. om denne varetages af leverandør el.lign. samt leveringsbetingelser, der måtte foreligge.

Ansøgers belysning af implementering, oplæring kvalifikationer tager udgangspunkt i ansøgers vurderinger.

Ansøger angiver, at implementeringsprocessen for SelfBack app forventeligt er vigtig for optaget af SelfBack app i klinikernes behandling:

"Meget tyder på, at implementeringen er altafgørende for klinikernes holdning til at inddrage SelfBack i behandlingen af patienter med lænderygsmerter i hverdagen,

hvilket også stemmer overens med oplevelserne fra de to faser i det kommunale pilotprojekt i en dansk kommune [49,50].”

SelfBack ansøgning, s. 59

Ansøger angiver sit oplæg til, hvordan implementering og oplæring kan varetages og hvilke kvalifikationer, der er nødvendige for at SelfBack app kan ordineres af det kliniske personale, og patienter kan bruge teknologien. For det kliniske personale gælder følgende:

Såfremt muligt vil det være ønskværdigt, at der i forbindelse med den kommende Systematisk Efteruddannelse (SE) af alment praktiserende læger i de nye retningslinjer for lænderygpatientforløb, afsættes tid til at gennemgå SelfBack-appen, og forklare den kliniske evidens, og hvordan man ved hjælp af SelfBack har fået et nyt værktøj til at fremme patientinformation, -uddannelse og -træning, samt motivation til at forblive aktiv, alt sammen med det formål at understøtte patients egenhåndtering.

[...] der skal udvikles nyt materiale til at understøtte efteruddannelsen af de praktiserende læger samt sundhedsprofessionelle i sygehusregi. Udarbejdelsen af uddannelsesmateriale varetages af leverandøren, i samarbejde med DSAM, som en del af den samlede implementeringspakke. Det vil foregå ved at en implementeringsansvarlig kan deltage i SE-kurser og guide de tilstedeværende læger gennem en præsentation af appen, og som vil være tilgængelig for spørgsmål, undren og guidance. Der vil gennemføres en lille quiz mod slutningen, og relevant materiale bliver udleveret som en slags 'huskebog'. Der er ikke brug for et digitalt kompetenceløft, men der er brug for introduktion til appen, dens baggrund og evidens. Dette tager cirka 1-2 timer alt efter, hvor mange der skal deltage.

Opfølgende kurser i brugen af appen kan også organiseres i forbindelse med de årlige lægedage. Hvis det drejer sig om enkeltpersoner, vil der blive lavet opsamlingsforløb i digital form, som altid kan tilgås (videoer, beskrivelser, osv.) Ved behov for 1-1-sparring kan der altid laves aftaler individuelt.

Leverandøren kan efter nærmere aftale også producere fysisk materiale til brug i almen praksis (Det kunne f.eks. være plakater eller flyer materiale i stil med det som anvendes ved NHS England). Ansøger forventer at indgå i en nærmere dialog om dette, hvis fagudvalgets evaluering falder positivt ud.

Der forventes ikke en merudgift ifm. kvalifikationstillæg ved implementeringen af SelfBack.”

SelfBack ansøgning, s. 64-65

For oplæring af patienter beskriver ansøger følgende:

”Der er allerede udarbejdet en vejledning til patienten i, hvordan man anvender apps i almen praksis i ”Min Læge”-appen [37],

[...] Læringskurven vil, af erfaring fra det kommunale pilotprojekt [49], kun være til stede ved borgere med sprogveskigheder eller IT-mæssige vanskeligheder. Her vil udbyttet være begrænset indtil der opnås den fornødne fortrolighed ved brugen af appen, og/eller de IT-mæssige færdigheder. Læringskurven forventes ikke at strække sig mere end 1-2 uger for det IT-mæssige, mens det sproglige vil være en

længerevarende periode – hvis overhovedet muligt. Derfor bestræber SelfBack sig på at være oversat til de mest relevante sprog hurtigst muligt.”

SelfBack ansøgning, s. 64-66

Fagudvalgets vurdering af ansøgers beskrivelse af implementering, oplæring og kvalifikationer

Fagudvalget er enige i ansøgers vurdering af, at implementering af SelfBack-systemet er betingende for et højt optag af teknologien blandt alment praktiserende læger.

Fagudvalget vurderer, at ansøger har udarbejdet en fyldestgørende beskrivelse af, hvordan oplæringen af det kliniske personale forventes gennemført. Fagudvalget bemærker i denne forbindelse, at ansøgers oplæg til hvordan oplæringen skal varetages i høj grad forlader sig på samarbejde og kommunikation med relevante kliniske interessenter såsom DSAM. Fagudvalget vurderer, at ansøgers beskrivelse af patienternes oplæring er mere sparsom, men vurderer samtidig at oplæringen af patienterne i højere grad er behandlernes ansvar, hvorfor ansøger ikke forventes at angive uddybende beskrivelse heraf.

Fagudvalget accepterer ansøgers beskrivelse af implementering, oplæring og kvalifikationer med det in mente, at oplægget til oplæring kræver et højt niveau af samarbejde med kliniske interessenter og derfor klinisk interesse i at kunne tilbyde patienter SelfBack app.

8.2.8 Forventede produktmodifikationer

Jf. evalueringsdesignet skal ansøger angive fremtidige eller forventede produktmodifikationer, hvis ansøger allerede ved ansøgning har kendskab hertil, og hvorledes disse forventes at påvirke effekten, sikkerheden, prisen, omkostningseffektiviteten, brugervenligheden, tilgængeligheden, mv. af SelfBack. Ansøger skal også beskrive eventuelle planer for softwareopdatering med særligt fokus på, om der er forventning om at stoppe opdatering til bestemte styresystemer, som kan mindske adgang for patienter til licenser, der allerede er afregnet.

Belysningen af emnet tager udgangspunkt i ansøgers beskrivelse og vurderinger i ansøgningen.

Ansøger beskriver følgende for produktmodifikationer:

Der ses forsigtigt frem mod, at flere muskelskelettlidelser vil blive dækket i behandlingstilbuddet gennem SelfBack appen i fremtiden. Næste skridt for appen er at integrere behandling af nakkesmerter, hvor samme system som med lænderyg-patienter anvendes. Der forventes i den forbindelse ingen ændring på den allerede eksisterende effekt, sikkerhed eller tilgængelighed for den aktuelle patientgruppe med lændesmerter.

For at imødekomme en digital løsning for både personer med lænderygsmerter og/eller nakkesmerter vil der kunne ske små forandringer i appens brugerflade, hvor der bl.a. under oprettelse af en ny bruger i appen skal behøvsafdækkes på en ny måde, såfremt der skal være flere behandlingstilbud i den samme app, hvilket vil øge app-kompleksiteten en smule. Det understreges i den forbindelse, at ingen af disse potentielle modifikationer vedrører den nærværende ansøgning. Hvis en integreret løsning til personer med nakkesmerter skal lances, forventer ansøger, at en evt. eksisterende positiv anbefaling fra Behandlingsrådet vedrørende behandlingen af

lændesmerter genetableres/opdateres via en ny ansøgning med henblik på inklusion af personer med nakkesmerter; herunder revurderinger af effekt, pris og omkostningseffektivitet. Dette arbejde ligger længere ud i fremtiden men er her gjort eksplicit, da vi anerkender behovet for åbenhed omkring potentielle produktmodifikationer.

I rent teknisk øjemed er der desuden ingen eventuelle planer for softwareopdateringer, der begrænser adgangen med henblik på de understøttede styresystemer.

SelfBack ansøgning, s. 66-67

Fagudvalgets vurdering af ansøgers beskrivelse af produktmodifikationer

Ansøger forventer, at der skal foretages en genetablering eller opdatering af en eventuel anbefaling af SelfBack app til behandling af lænderygsmerter, hvis personer med nakkesmerter skal inkluderes i den relevante patientpopulation. Fagudvalget vurderer, at dette indikerer, at ansøger forventer ændring i prissætning af teknologien, hvilket – ved en udvidelse af patientpopulationen – kan påvirke omkostningseffektiviteten og de budgetmæssige konsekvenser af anvendelsen af SelfBack app til behandling af uspecifikke lænderygsmerter.

Fagudvalget accepterer samlet set ansøgers beskrivelse af produktmodifikationer, og at der ikke forventes nogen ændring på den allerede eksisterende effekt, sikkerhed eller tilgængelighed for den aktuelle patientgruppe med lændesmerter under henvisning til, at ansøger henviser til en revurdering af SelfBack app kan være relevant ved udvidelse af patientpopulationen.

8.2.9 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

De Organisatoriske implikationer er blevet belyst med udgangspunkt i publiceret og upubliceret videnskabelig litteratur, grå litteratur (rapporter og artikler), klinikerkontakt samt ansøgers egne vurderinger. Der er ikke foretaget formel evidenskvalitetsvurdering af udgivelser, hvor der ikke har været et klart defineret forskningsspørgsmål, og hvor fund i studierne resultatafsnit ikke er anvendt i nærværende evalueringsrapport. Som følge heraf er der kun foretaget evidenskvalitetsvurdering af de to videnskabelige studier af Marcuzzi et al. [24] og Stevenson et al. [25] ved hjælp af CASP-tjeklisten.

Afrapporteringen i de kvalitative studier af Marcuzzi et al. og Stevenson et al. er af en rimelig høj metodisk og rapporteringsmæssig kvalitet, når de vurderes med CASP-tjeklisten, hvorfor de kan inddrages i belysningen af Patientperspektivet. Evidenskvalitetsvurderingerne for studierne forefindes i bilag [12.1.113-1.3](#). Der er ikke udarbejdet evidenskvalitetsvurdering af studiet af Stochkendahl et al., da ansøger kun er angivet uddrag herfra (ansøgningens bilag 11.7).

Fagudvalget kan ikke vurdere kvaliteten af den samlede evidens, der er anvendt til belysning af de Organisatoriske implikationer, da der ikke er tale om videnskabeligt indhentet evidens. Fagudvalget vurderer dog, at den inkluderede litteratur grundlæggende er pålidelig i forhold til belysningen af de Organisatoriske implikationer.

8.3 Fagudvalgets opsummering og samlede vurdering

Ansøgers belysning af de Organisatoriske implikationer er baseret på videnskabelig litteratur, rapporter, oplæg ved Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), klinikerkontakt samt ansøgers egne vurderinger. Der er ikke foretaget formel evidenskvalitetsvurdering af størstedelen af evidensgrundlaget, da der ikke er tale om videnskabelig litteratur. Fagudvalget vurderer, at evidensgrundlaget for belysningen af de organisatoriske implikationer samlet set er fyldestgørende.

Med udgangspunkt i ansøgers belysning af de Organisatoriske implikationer vurderer fagudvalget, at den patientrettede del af SelfBack-systemet, selve SelfBack app'en, kan implementeres i dansk klinisk praksis inden for de nuværende organisatoriske rammer i det danske, offentlige sundhedsvæsen. Modsat vurderer fagudvalget, at der på nuværende tidspunkt eksisterer barrierer for implementeringen og anvendelsen af det klinikerrettede *Clinical Dashboard*, der er et optionelt værktøj, som kan anvendes af behandlere af patienter med uspecifikke lænderygsmærter.

Fagudvalget vurderer, at der eksisterer et behov for yderligere behandlingstilbud til borgere med lænderygsmærter, og vurderer, at SelfBack app har potentiale som et behandlingstilbud til teknologiparate patienter. Fagudvalget vurderer tilsvarende, at teknologiparate alment praktiserende læger vil være mere tilbøjelige til at benytte sig af SelfBack app som behandlingstilbud i deres håndtering af patienter med lænderygsmærter. Fagudvalget vurderer, at der er store potentialer for en teknologi, der kan understøtte den tværsektorielle behandling af patienter med lænderygsmærter, men også at der er mange barrierer for reel implementering heraf på nuværende tidspunkt.

Fagudvalget bemærker, at patienter med uspecifikke lænderygsmærter udgør en kompleks patientgruppe, hvis optimale behandling kan involvere samarbejde mellem behandlergrupper. I denne forbindelse understreger fagudvalget, at patienter med uspecifikke lænderygsmærter kan opsøge sundhedsfaglig behandling gennem andre aktører end almen praksis, herunder kiropraktorer og fysioterapeuter, uden adgang gennem almen praksis først. Fagudvalget vurderer, at der kan opstå uensigtsmæssig ulige adgang til teknologien for de patienter, der præsenterer ved f.eks. fysioterapeuter og kiropraktorer, hvis adgangen til SelfBack app begrænses til at kunne tilbydes gennem almen praksis, som er præmissen for nærværende evaluering.

For ansøgers *forløbsbeskrivelse* (afsnit 8.2.1) vurderer fagudvalget, at ansøger fyldestgørende har beskrevet patientforløbet med og uden SelfBack app med det forbehold, at beskrivelsen er baseret på den endnu uudgivne vejledning fra DSAM vedr. håndtering af lænderygsmærter i almen praksis.

For ansøgers beskrivelse af *udbredelse og anvendelse af Clinical Dashboard* (afsnit 8.2.2) bemærker fagudvalget, at det står uklart, hvordan redskabet fungerer i praksis, samt hvordan det skal understøtte behandling og kommunikation; både mellem behandlere og patienter og mellem behandlergrupper. Anvendelsen af *Clinical Dashboard* ikke er dog nødvendig for de praktiserende lægers ordination eller patienternes efterfølgende anvendelse af SelfBack app.

For ansøgers beskrivelse af *behandlers interesse i teknologien* (afsnit 8.2.3), bemærker fagudvalget at denne langt hen ad vejen baserer sig på informationer fra kiropraktorer og fysioterapeuter, hvor nærværende evaluering tager udgangspunkt i adgangen til SelfBack app gennem almen praksis. Fagudvalget vurderer, at eventuel udbredelse af SelfBack app forudsætter interesse blandt de praktiserende læger for anvendelse af teknologien.

For ansøgers beskrivelse af *systemkrav og integration i eksisterende systemer* (afsnit 8.2.4) vurderer fagudvalget overordnet set denne fyldestgørende. Fagudvalget vurderer, at det kan blive en udfordring for bred implementering af teknologien, at *Clinical Dashboard* ikke er fuldt integreret i de

eksisterende systemer. Fagudvalget vurderer også, at teknologiens potentiale for at styrke tværsektorielt arbejde kan blive udfordret af behovet for integration mellem de digitale systemer i sektorovergangen.

For ansøgers beskrivelse af *implementering, oplæring og kvalifikationer* (afsnit 8.2.7) vurderer fagudvalget denne overordnet set fyldestgørende. Fagudvalget gør opmærksom på, at ansøgers beskrivelse i høj grad forlader sig på samarbejde og kommunikation med relevante kliniske interessenter såsom DSAM.

For ansøgers beskrivelse af *håndtering af data og informationer* (afsnit 8.2.5), *licenserings-, service-, og driftsaftaler* (afsnit 8.2.6) og *forventede produktmodifikationer* (afsnit 8.2.8) vurderer fagudvalget disse overordnet set fyldestgørende.

Ansøgers beskrivelse af ovenstående emner er udarbejdet med udgangspunkt i ansøgers forventninger til en eventuel introduktion af SelfBack app i det danske sundhedssystem. Fagudvalget understreger, at de endelige organisatoriske implikationer ved en eventuel anbefaling af SelfBack app fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut vil blive betinget af de kontrakter, der måtte indgås med de danske regioner.

9 Sundhedsøkonomi

9.1 Datagrundlag og analyse

Ansøger har i sin præsentation af de sundhedsøkonomiske analyser gengivet og henvist til en publiceret sundhedsøkonomisk analyse af Kongstad et al. fra 2024, der undersøger omkostningseffektiviteten af SelfBack app overfor vanlig praksis i et dansk setting [26].

Sekretariatet har jf. Behandlingsrådets metodevejledning vurderet kvaliteten af studiet af Kongstad et al. [26] med udgangspunkt i *Consensus on Health Economic Criteria* (CHEC)-listen [27] (se [Tabel 25](#) ~~Tabel 24~~ i bilag [12.1.213-1.4](#)). CHEC-listevurderingen er udarbejdet af to sekretariatsmedarbejdere. Ved uoverensstemmelse mellem sekretariatsmedarbejdernes vurdering af studiets besvarelse af et spørgsmål, er besvarelsen drøftet indtil enighed.

Fagudvalgets vurdering af datagrundlaget

Fagudvalget vurderer, at studiet af Kongstad et al. er gennemført i rimelig overensstemmelse med evalueringsdesignet, og at dataafrapporteringen i studiet er af en sådan kvalitet, at belysningen af sundhedsøkonomi kan tage udgangspunkt i dette studie. Data i ansøgningen samt studiet af Kongstad et al. udgør derfor datagrundlaget for den sundhedsøkonomiske analyse.

Det er ikke muligt at ændre i forudsætningerne for de sundhedsøkonomiske resultater, da de bagvedliggende analysemodeller ikke er tilgængelige for sekretariatet. Dette er accepteret under forudgående aftale mellem sekretariatet og ansøger.

Ansøger har indsendt informationer vedrørende en *cost-utility* analyse (CUA), der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (*quality-adjusted life years*; QALY) ved anvendelse af SelfBack app som supplement til vanlig praksis sammenlignet med vanlig praksis alene. I tillæg afrapporterer ansøger resultater for to omkostningseffektivitetsanalyser, der estimerer hhv.

1. De inkrementelle omkostninger pr. patient, der opnår en klinisk relevant forskel i effekt målt ved RMDQ²⁹
2. De inkrementelle omkostninger pr. patient, der opnår en klinisk relevant forskel i effekt målt ved PSEQ³⁰

Evalueringsdesignet specificerede kun præsentationen af en CUA. Omkostningseffektivitetsanalyserne er derfor ansøgers tillægsanalyser hertil og kan ses i ansøgningen.

²⁹ Den anvendte MKRF er 4 point på RMDQ, hvor nærværende evaluering antager en MKRF for RMDQ på 2 point.

³⁰ Den anvendte MKRF er 5,5 point på PSEQ i overensstemmelse med den MKRF, fagudvalget har nedsat for nærværende evaluering.

9.2 Analyseperspektiv og tidshorisont

Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med en tidshorisont på ni måneder i overensstemmelse med evalueringsdesignet, samt et sundhedssektorperspektiv. Den sundhedsøkonomiske analyse er udført som en sekundær analyse i forbindelse med RCT'en af Sandal et al. [28].

Fagudvalgets vurdering af analyseperspektiv og tidshorisonten

Den anvendte tidshorisont er i overensstemmelse med tidshorisonten angivet i evalueringsdesignet, og fagudvalget accepterer denne.

De sundhedsøkonomiske analyser er udarbejdet med et sundhedssektorperspektiv, og en del af ressourcetrækket ved patienterne derfor ikke er opgjort, herunder tidsforbrug og transport. Omkostninger til receptpligtig medicin er dog inkluderet. Ressourcetræk ved patienterne i relation til receptpligtig medicin, transport og tid bør jf. Behandlingsrådets metodevejledning indgå i de sundhedsøkonomiske analyser.

Fagudvalget accepterer ansøgers anvendelse af sundhedssektorperspektivet og forholder sig narrativt til udeladelsen af opgørelse af patienttid og -transport (se afsnit 9.4).

9.3 Population

De sundhedsøkonomiske analyser er udarbejdet med udgangspunkt i data fra den danske subgruppe af patienter, der indgik i studiet af Sandal et al. [28], herunder 148 patienter i behandling i vanlig praksis og 149 patienter i behandling med SelfBack app. Den danske subgruppe bestod oprindeligt af 317 patienter, men kun 297 personer gav samtykke til indhentning af registerdata, hvorfor den sundhedsøkonomiske analyse kun baserer sig på data fra disse patienter, se [Tabel 4](#). Der er ikke statistisk signifikante forskelle i baselinekarakteristika mellem de to behandlingsarme [26].

Fagudvalgets vurdering af population

Fagudvalget har de samme forbehold for repræsentativiteten af datagrundlaget præsenteret i studiet af Kongstad et al., som udtrykt i afsnit 5.

9.4 Omkostninger

I de følgende afsnit præsenteres ansøgers data vedr. omkostninger til behandling med SelfBack app og andre ressourcetræk, inkl. vanlig praksis. I afsnit 9.4.1 afrapporteres omkostningerne forbundet med SelfBack app, mens der ikke findes et tilsvarende afsnit specifikt for vanlig praksis, da disse er opgjort som en del af andet ressourcetræk inden for sundhedssektoren. Beskrivelser af ressourcetræk inden for sundhedsvæsenet og forbrug af receptpligtig medicin relateret til behandling med SelfBack app og vanlig praksis findes i afsnit 9.4.2.

Ansøger præsenterer omkostninger pristiljusteret til 2022-værdier iht. Danmarks Statistiks netto-prisindeks [29]. Sekretariatet vurderer, at omkostningerne ikke ville være væsentligt anderledes, hvis de blev afrapporteret i 2025-værdier, og at dette derfor ikke påvirker de sundhedsøkonomiske

resultater i væsentlig grad. På baggrund heraf er resultaterne ikke pristalsjusteret til 2025-værdier. Ansøger afreporterer de økonomiske data i DKK. Kongstad et al. afreporterer i EUR. Hvor det har været nødvendigt, har sekretariatet omregnet estimater i studiet af Kongstad et al. fra EUR til DKK med en centralkurs på DKK 7,46 / EUR [30].

9.4.1 Omkostninger til SelfBack app

Ansøger har værdisat omkostningerne til anvendelsen af SelfBack app til DKK 663 for det samlede ni-måneders behandlingsforløb. Beløbet er estimeret med udgangspunkt i en prismodel med individuelle brugerlicenser (jf. afsnit 8.2.6), hvor beløbet udgøres af en engangsudgift pr. patient på DKK 500 for tre måneders anvendelse og DKK 27 for hver efterfølgende måned, hvor SelfBack app anvendes.

Clinical Dashboard var ikke i anvendelse i det kliniske studie af Sandal et al. [28]. Ansøger angiver, at omkostninger til *Clinical Dashboard* og licens, support og vedligeholdelse ved anvendelsen af SelfBack app er inkluderet i licensprisen i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger beskriver yderligere, at omkostninger til driften af *Clinical Dashboard* forventes inkluderet i den volumenlicensmodel, der er lagt op til i nærværende evaluering (se uddybet i afsnit 9.8.2), mens omkostninger forbundet med behandleres brug af *Clinical Dashboard* (f.eks. tid til oplæring i dets anvendelse og dets aktive anvendelse i behandlingen af og dialogen med patienter) eksplicit ikke er inkluderet:

"Ved evt. fremtidig implementering med behandleradgang til clinical dashboard, skal der som angivet i sektion 7.2 ikke forventes omkostningstillæg ud over den forhandlede volumenlicenspris. Det bør dog undersøges yderligere, om det forventede tidsforbrug til oplæring af behandlere i relation til SelfBack appen og clinician dashboardet på ca. 2 timer, som er baseret på intern erfaring, kan generaliseres til også at gælde ved fremtidig implementering."

SelfBack ansøgning, s. 77

Ansøger skriver følgende for ressourcetrækket blandt patienter i form af deres tidsforbrug forbundet med anvendelsen af SelfBack app:

"Det forventes ikke, at en patient, der bruger SelfBack App, teoretisk skal afsætte mere tid til ugentlig træning, end en patient, der modtager vanlig behandling ved f.eks. en fysioterapeut. [...] Derfor foreligger der ingen antagelser om, at træningsbyrden er større for patienter, der bruger SelfBack App, end for patienter, der modtager vanlig behandling. [...] SelfBack App skal derfor i praksis ses som en stedfortræder til den gængse træningsplan fra klinikken, der motiverer patienten til at få udført sin planlagte træning, og ikke ses som en ekstra byrde der bliver lagt oven i et andet træningsprogram. "

SelfBack ansøgning, s. 49

Ansøger angiver dog også følgende for brugernes erfaringer med SelfBack app:

"Borgerne vurderer enstemmigt at de træner mere med SelfBack end at de ville have gjort med et træningsprogram på papir, hvor specielt den motiverende del af appen hjælper til at holde gejsten oppe [49]." [sekretariatets understregning, red.]

SelfBack ansøgning, s. 50

Jf. evalueringsdesignet skulle ansøger forholde sig til, hvorvidt omkostningseffektiviteten af SelfBack forventes at være relateret til anvendelsen af SelfBack alene, eller om anvendelse af en

aktivitetsmåler (Mi Band 3; Xiaomi; anvendt i det kliniske studie af Sandal et al. [28]) bør tilskrives betydning og argumentere herfor. Fagudvalget konstaterer, at ansøger ikke har forholdt sig hertil i ansøgningen.

9.4.2 Påvirkning af ressourcetræk inden for sundhedsvæsenet

Ansøger har estimeret ressourcetrækket inden for det danske sundhedsvæsen for patienter i behandling med SelfBack app og vanlig praksis med udgangspunkt i individbaserede registerdata fra studiet af Kongstad et al. [26] inden for studiets ni måneders tidshorisont. Omkostninger forbundet med vanlig praksis forventes at være inkluderet i dette ressourcetræk.

Patienternes individuelle ressourceforbrug er estimeret med udgangspunkt i data fra Danmarks Statistik og Sundhedsdatastyrelsen der inkluderer data for ressourcetræk relateret til:

- Almen praksis (Sygesikringsregisteret)
- Speciallægepraksis (Sygesikringsregisteret)
- Fysioterapeuter (Sygesikringsregisteret)
- Kiropraktorer (Sygesikringsregisteret)
- Test, undersøgelser og procedurer ved ryklinikker, samt inden for specialerne reumatologi, neurologi, ortopædi, og neurokirurgi (Landspatientregisteret)
- Udlleveret receptpligtig medicin (Lægemedieldatabasen)

Ansøger angiver i tillæg følgende vurdering af det afledte ressourceforbrug inden for sundhedsvæsenet:

"I forbindelse med den aktuelle sundhedsøkonomiske analyse blev der er af forskerne ikke lagt fokus på evt. afledt ressourceforbrug med henblik på billeddiagnosticering, og analysen indeholder således ikke særskilte udregninger på omkostninger for f.eks. MR- og røntgenskanninger, og ej heller opgørelser for en evt. ændring i antal konsultationer ved de respektive behandlere."

SelfBack ansøgning, s. 77

Ansøger angiver, at omkostninger i primærsektoren er værdisat iht. de gældende takster for overenskomsterne for de praktiserende læger, fysioterapeuter og kiropraktorer, mens hospitalsomkostninger er værdisat iht. de gældende DRG-takster (diagnose-relaterede grupper). Medicinomkostninger er estimeret med udgangspunkt i priserne ekskl. moms relateret til den receptpligtige medicin udbudt på de danske apoteker. Selvfinansierede og ydelser dækket af private sundhedssikringer ikke er inkluderet.

De ujusterede gennemsnitlige og mediane omkostninger inden for sundhedsvæsenet er angivet i hhv. [Tabel 8](#) og [Tabel 9](#) [26,28]. Data i [Tabel 8](#) er baseret på de opgivne danske omkostninger i ansøgningen, mens data i [Tabel 9](#)

Formateret: Lige margener

formaterede: Skrifttype: 10 pkt, Ikke Fed, Skriftfarve: Sort

formaterede: Skrifttype: 10 pkt, Ikke Fed, Skriftfarve: Sort

formaterede: Skrifttype: 10 pkt, Ikke Fed, Skriftfarve: Sort

formaterede: Skrifttype: 10 pkt, Ikke Fed, Skriftfarve: Sort

~~Tabel 9~~~~Tabel 7~~ er baseret på oplysninger i ansøgningen og data i studiet af Kongstad et al. I den ni-måneders opfølgningstid akkumulerede patienter i behandling med SelfBack app i gennemsnit DKK 9.665 (SD: DKK 12.628), mens patienter i vanlig praksis gennemsnitligt akkumulerede DKK 8.754 (SD: DKK 12.769) (se ~~Tabel 8~~~~Tabel 9~~). Der er relativt stor forskel mellem de gennemsnitlige og mediane omkostninger, samt stor spredning på de summerede omkostninger for begge behandlings-
arme.

formaterede: Skrifttype: 10 pkt, Ikke Fed, Skriftfarve: Sort

Tabel 8 –Ujusterede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med SelfBack app og vanlig praksis ved ni måneders opfølgningstid præsenteret i ansøgningen.*Inkluderede ATC-koder inkl. underliggende ATC-grupper: A02A, A02BC, A06AB, A06AD, A06AG, A06AH, A08, A10, B01A*, C01D, C02, C03AA, C03AA, C03AB, C03BA, C07, C08, C09A, C09B, C09C, C09DA, C09DB, C09XA, C10A, C10BA, M01A, M02AA, M02AB, M03, M05*, N02, N06A, R03. ATC: Anatomical Therapeutic Chemical, SD: standardafvigelse.

Omkostningskomponent	SelfBack app (n=149)		Vanlig praksis (n=148)	
	Gennemsnit	SD	Gennemsnit	SD
Primærsektor				
Almen praksis og speciallægepraksis	1.224	944	1.207	1.072
Fysioterapeut	320	432	371	397
Kiropraktor	245	317	256	317
Hospital, rygrelaterede lidelser				
Indlæggelse	431	3.890	0	0
Elektive ambulatoriebesøg	1.553	3.306	1.714	3.430
Akut ambulatorie-/skadestuebesøg	5	36	0	0
Medicin, ATC-grupper*				
Metabolisme og fordøjelse	1.491	8.888	198	589
Blodfortyndende	433	2.764	672	4.396
Kardiovaskulære system	969	2.004	841	1.974
Muskuloskeletale lidelser	498	1.207	493	2.481
Nervesystemet	1.040	1.803	1.522	5.111
Respirationssystemet	1.446	5.662	1.474	6.355
Totalomkostninger, gennemsnit (SD)	9.655	12.628	8.754	12.769

Tabel 9 – Ujusterede mediane omkostninger pr. patient i behandling med SelfBack app og vanlig praksis ved ni måneders opfølgningstid fra studiet af Kongstad et al.[26,28].*Inkluderede ATC-koder inkl. underliggende ATC-grupper: A02A, A02BC, A06AB, A06AD, A06AG, A06AH, A08, A10, B01A*, C01D, C02, C03AA, C03AA, C03AB, C03BA, C07, C08, C09A, C09B, C09C, C09DA, C09DB, C09XA, C10A, C10BA, M01A, M02AA, M02AB, M03, M05*, N02, N06A, R03. ATC: Anatomical Therapeutic Chemical. IQR: Interquartile range.

Omkostningskomponent	SelfBack app (n=149)		Vanlig praksis (n=148)		p-værdi
	Median	IQR	Median	IQR	
Primærsektor, total	1.642	1.385	1.623	1.260	0,75
Almen praksis og speciallægepraksis	1.053	1.231	966	1.100	0,88
Fysioterapeut	239	427	296	470	0,29
Kiropraktor	51	442	51	469	0,76
Hospital, rygrelaterede lidelser, total	0	2.114	0	2.786	0,59
Indlæggelse	0	0	0	0	0,18
Elektive ambulatoriebesøg	0	1.976	0	2.786	0,67
Akut ambulatorie-/skadestuebesøg	0	0	0	0	0,16
Medicin, ATC-grupper*, total	2.093	5.891	1.561	4.117	0,61
Metabolisme og fødselslæge	0	169	0	0	0,08
Blodfortyndende	0	0	0	0	0,58
Kardiovaskulære system	0	660	0	739	0,58
Muskuloskeletale lidelser	0	358	0	349	0,98
Nervesystemet	334	1.407	263	1.016	0,28
Respirationssystemet	0	0	0	0	0,97
Totalomkostninger, median (IQR)	6.556	8.485	4.933	6.655	

Fagudvalgets vurdering af omkostninger

Ansøger har ikke eksplicit forholdt sig til patientafholdte omkostninger (tidsforbrug og transport) forbundet med anvendelsen af SelfBack app. Fagudvalget vurderer, at udeladelse af transportomkostninger ikke påvirker omkostningsakkumuleringen i væsentlig grad. Ansøgers beskrivelse af, hvordan SelfBack app påvirker tiden, som patienter bruger på træning, er inkonsekvent. På baggrund af ansøgningsmaterialet står det derfor ikke klart, om patienter forventes at bruge mere eller mindre tid på træning ved anvendelse af SelfBack app relativt til vanlig praksis. Fagudvalget vurderer, at det uden evidens ikke er muligt at afklare, om anvendelsen af SelfBack app vil øge eller mindske patienternes tidsforbrug forbundet med træning relativt til vanlig praksis. Fagudvalget vurderer, at færre og færre patienter udelukkende modtager træningsinstrukser på papir og at andre tiltag i nuværende vanlig praksis tilsvarende kan påvirke patienternes tidsforbrug forbundet med træning. Da det med udgangspunkt i det præsenterede datagrundlag ikke er muligt at afklare, om patienters tidsforbrug påvirkes ved anvendelsen af SelfBack app, accepterer fagudvalget, at patienttid og -transport ikke er inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse.

Med udgangspunkt i, at Kongstad et al. angiver, at patienter i begge behandlingsarme modtog tilbuddet om en aktivitetsmåler, forventer fagudvalget, at aktivitetsmåleren i sig selv kun i mindre grad kan have påvirket effekten af SelfBack app.

Omkostninger til oplæring af personale i eventuel anvendelse af *Clinical Dashboard* er ikke inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse. Sekretariatet vurderer, at udeladelse heraf ikke påvirker omkostningseffektiviteten i væsentlig grad.

Fagudvalget vurderer, at ansøgers anvendelse af data fra de danske registre er hensigtsmæssig i opgørelsen af andet ressourceforbrug inden for sundhedssektoren, inkl. forbruget af receptpligtig medicin. Fagudvalget vurderer, at eventuelle afledte økonomiske konsekvenser som følge af anvendelsen af SelfBack app vil forekomme inden for den sundhedsøkonomiske analyses ni måneders tidshorisont, og at disse vil være dokumenteret i data fra de anvendte registre. På baggrund heraf vurderer fagudvalget, at en eventuel påvirkning af forbruget af sundhedsydelser, såsom MR-scanninger og konsultationer ved relevante behandlere som følge af anvendelsen af SelfBack app er inkluderet i omkostningerne angivet i [Tabel 8](#) og [Tabel 9](#).

Tabel 9.

Med de ovenstående opmærksomhedspunkter in mente accepterer fagudvalget ansøgers tilgang til omkostningsopgørelsen for patienter i behandling med SelfBack app og vanlig praksis.

formaterede: Skrifttype: 10 pkt, Ikke Fed, Skriftfarve: Automatisk

formaterede: Skrifttype: 10 pkt, Ikke Fed, Skriftfarve: Automatisk

9.5 Effekt

Data vedr. HRQoL er baseret på spørgeskemabesvarelser af EQ-5D-5L spørgeskemaet fra den danske subgruppe i studiet af Sandal et al. [28] ved baseline, seks uger, samt 3., 6. og 9. måned. De danske EQ-5D-5L præferencevægte [31] er anvendt til at estimere indekssværdierne for patienter i behandling med hhv. SelfBack app og vanlig praksis ved de forskellige måletidspunkter. QALY-akkumuleringen for patienter i behandling med SelfBack app og vanlig praksis er beregnet ved lineær interpolation mellem måletidspunkterne [26].

Indeksværdierne ved de forskellige måletidspunkter samt forekomsten af *missing data* er angivet i [Tabel 10](#). Ansøger beskriver, at *missingness* i data er håndteret således:

"For manglende follow-up data ved 9 måneders opfølgning, blev der anvendt multipel imputation som ved RCT-studiets publikation (Tabel 4A). Tyve imputerede datasæt blev oprettet, analyseret separate og samlet ved hjælp af Rubins regler."

SelfBack ansøgning, s. 30

Tabel 10 – EQ-5D-5L indeksværdier for patienter i behandling med SelfBack app og vanlig praksis ('control') ved opfølgningstiderne baseline, 6 uger, 3 mdr., 6 mdr. og 9 mdr. Tabellen er kopieret fra supplerende materiale til studiet af Kongstad et al. [26].

EQ-5D-5L index	Control (n=148)						SELFBACK (n=149)					
	Mean	SD	Median	25 th	75 th	Missing	Mean	SD	Median	25 th	75 th	Missing
Baseline	0.77	0.18	0.83	0.76	0.88	0	0.79	0.18	0.84	0.76	0.91	0
6 weeks	0.81	0.18	0.85	0.79	0.95	34	0.84	0.14	0.88	0.81	0.92	26
3 months	0.81	0.18	0.87	0.77	0.92	20	0.84	0.16	0.88	0.81	0.95	20
6 months	0.81	0.18	0.87	0.77	0.92	21	0.86	0.16	0.91	0.83	0.95	35
9 months	0.80	0.21	0.87	0.76	0.92	23	0.86	0.16	0.91	0.84	0.95	37

EQ-5D-5L, EuroQOL questionnaire (index based on Danish utility weights), SD, Standard Deviation.

Fagudvalgets vurdering af effektestimater

Fagudvalget bemærker, at det ud fra ansøgningen og studiet af Kongstad et al. ikke er tydeligt under hvilke forudsætninger og forventninger til data, at imputationen er foretaget. Fagudvalget vurderer med udgangspunkt i den beskrivelse der foreligger for imputationen i studiet af Kongstad et al.³¹, at der er foretaget imputation ved manglende data ved alle opfølgningstidspunkter og ikke kun opfølgningen ved ni måneder.

Med ovenstående betænkninger, accepterer fagudvalget den præsenterede tilgang til estimering af indeksværdierne baseret på EQ-5D-5L og med anvendelsen af de danske præferencevægte.

9.6 Statistisk analyse

CUA'en er gennemført som ITT-analyse med anvendelse af data for alle patienter i den danske subgruppe, som indvilgede i at være med i det sundhedsøkonomiske studie [26]. For omkostningsdata er der ingen missing, mens *missing* for effektdata er håndteret som beskrevet i afsnit 9.5.

De inkrementelle omkostninger og effekter, som den sundhedsøkonomiske analyse baserer sig på, er estimeret med udgangspunkt i multivariable regressionsanalyser. I regressionsmodellerne for hhv. omkostninger og QALYs, er der justeret for baselinekarakteristika, herunder:

³¹ "To account for missing outcome data at follow-up, multiple imputation based on fully conditional specifications was used. As described in the statistical analysis plan for the main trial, 20 replications of imputed data sets were created and analysed separately and the results pooled using Rubin's rules", Kongstad et al.

- Alder (år)
- Køn (kvinde vs. mand)
- Uddannelsesniveau (<10 år, 10-12 år, >12 års uddannelse)
- Varighed af nuværende periode med uspecifikke lænderygssmerter (<1, 1-4, 5-12, >12 uger)
- Gennemsnitligt smerteniveau i den sidste uge (0-10 punkts skala, kontinuert)

I regressionsanalysen vedr. omkostninger blev der i tillæg justeret for omkostninger inden for sundhedsvæsnets, der akkumuleredes inden for 12 måneder forud for studiestart, mens der i regressionsanalysen vedr. QALYs blev justeret for patienternes HRQoL ved studiestart (baselineindeksværdien).

Ansøger angiver følgende for de statistiske analyser:

"Da omkostningerne var højreskæve og QALYs venstreskæve, blev generelle lineære modeller [generalized linear model; GLM, red.] med en gamma-familie og en log-funktion anvendt for både omkostnings- og QALY-regressioner. Valget af fordelingsfamilie og link-funktion blev informeret ved hjælp af Hosmer-Lemeshow testen og Akaike informationskriteriet (AIC) [Akaike Information Criteria, red.]"

SelfBack ansøgning, s. 30

Fagudvalgets vurdering af den statistiske analyse

Fagudvalget accepterer ansøgers tilgang til den statistiske analyse.

9.6.1 Følsomhedsanalyser

Ansøger præsenterer en række følsomhedsanalyser, som delvist er i overensstemmelse med de følsomhedsanalyser, som var efterspurgt i evalueringsdesignet. Fagudvalget vurderer, at en del af de følsomhedsanalyser, der var efterspurgt i evalueringsdesignet, ikke er relevante med udgangspunkt i den metode, der er anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Derfor tager fagudvalgets præsentation af følsomhedsanalyser udgangspunkt i de analyser, som ansøger har leveret i sin ansøgning, samt følsomhedsanalyser, som fagudvalget har vurderet relevante i forbindelse med evalueringen af SelfBack app.

I [Tabel 11](#) er sammenhængen mellem ansøgers og de efterspurgte følsomhedsanalyser angivet, samt fagudvalgets bemærkninger hertil angivet. I [Tabel 12](#) er yderligere følsomhedsanalyser specificeret, som fagudvalget har vurderet relevante og gennemført i forbindelse med nærværende evaluering.

Tabel 11 – Oversigt over udførte følsomhedsanalyser og sammenhæng med følsomhedsanalyser efterspurgt i evalueringsdesignet.

Følsomhedsanalyse	Ansøgers analyse	Fagudvalgets bemærkninger
1	Tornadodiagram med følgende ændringer: • QALY-akkumulation ændres $\pm 20\%$ relativt til værdien i hovedanalysen for patienter i behandling med SelfBack app • Totalomkostninger i primærsektoren ændres $\pm 20\%$ relativt til værdien i	Inkluderes i fagudvalgets præsentation af følsomhedsanalyser. I evalueringsdesignet var der efterspurgt en følsomhedsanalyse af betydningen af prisen

	hovedanalysen for patienter i behandling med SelfBack app • Totale medicinomkostninger ændres $\pm 20\%$ relativt til værdien i hovedanalysen for patienter i behandling med SelfBack app • Totale hospitalsomkostninger ændres $\pm 20\%$ relativt til værdien i hovedanalysen for patienter i behandling med SelfBack app • Prisen på SelfBack app'en ændres $\pm 50\%$ relativt til værdien i hovedanalysen	på SelfBack app'en ($\pm 30\%$ relativt til prisen anvendt i hovedanalysen).
2	Nonparametrisk <i>bootstrap</i>-analyse med 1.000 genberegninger baseret på den statistiske usikkerhed, der er forbundet med estimaterne af inkrementelomkostningerne og -effekten fundet i regressionsanalyserne.	Inkluderes i fagudvalgets præsentation af følsomhedsanalyser. Præsenteres vha. <i>scatter plot</i> i det inkrementelle omkostningseffektivitetsplan samt i en <i>cost-effectiveness acceptability</i> kurve baseret på figurer i ansøgningen og informationer i studiet af Kongstad et al. [26].

Tabel 12 – Oversigt over fagudvalgets tillægsfølsomhedsanalyser.

Følsomhedsanalyse	Fagudvalgets analyse	Fagudvalgets bemærkninger
3	Resultater baseret på univariabel regressionsanalyse (ujusteret)	Kongstad et al. præsenterer en følsomhedsanalyse baseret på imputerede, men ujusterede observationer [26]. Fagudvalget vurderer, at denne analyse kan give en indikation af om der, til trods for randomiseringen i studiet af Sandal et al [28], ses forskelle i baselinekarakteristika mellem interventions- og komparatorgruppen, som kan have betydning for de sundhedsøkonomiske resultater.
4	Resultater baseret på en univariabel <i>complete-case</i> regressionsanalyse (ujusteret)	Kongstad et al. præsenterer følsomhedsanalyser baseret på patienter med komplette data på deres helbredsrelaterede livskvalitet ved de forskellige opfølgningstider (<i>complete cases</i> , n= 202) [26]. Denne analyse kan give en indikation af, om der er systematiske forskelle i data mellem patienter med komplette datasæt og patienter, hvor det har været nødvendigt at imputere data. Analysen kan derfor være med til at informere om repræsentativiteten af resultaterne for den samlede patientpopulation som var inkluderet i studiet af Kongstad et al. [26].
5	Resultater baseret på multipel <i>complete-case</i> regressionsanalyse (justeret i overensstemmelse med hovedanalysen)	Se ovenstående.
6	Scenarieanalyse: Anvendelse af data på helbredsrelateret livskvalitet fra studiet af Sandal et al.	Der er forskelle i den helbredsrelaterede livskvalitet mellem den samlede patientpopulation præsenteret i studiet af Sandal et al. og studiet af Kongstad et al. [26,28]. Fagudvalget vurderer, at det er relevant at se de sundhedsøkonomiske resultater med anvendelse af <i>intention-to-treat</i> data på helbredsrelateret livskvalitet fra studiet af Sandal et

al. koblet med de justerede, imputerede omkostninger fra studiet af Kongstad et al.

Fagudvalget vurdering af følsomhedsanalyser

Fagudvalget vurderer, at ansøgers metodiske tilgang til belysning af usikkerhederne forbundet med hovedanalysen er valgt. Fagudvalget vurderer, at følsomhedsanalyserne er i rimelig overensstemmelse med de følsomhedsanalyser, der blev efterspurgt i evalueringsdesignet, og accepterer disse.

9.7 Resultater

Fagudvalget præsenterer nedenfor resultaterne af ansøgers CUA af behandling med SelfBack app som supplement til vanlig praksis over for vanlig praksis, samt følsomhedsanalyser udarbejdet i denne forbindelse.

9.7.1 Hovedanalyse

Ansøger baserer sin hovedanalyse på den multivariable regressionsanalyse, hvor der justeres for baselinekarakteristika, med udgangspunkt i det imputerede datasæt. På baggrund heraf estimeres forskellen i QALYs mellem behandling med SelfBack app og vanlig praksis inden for analysens ni måneders tidshorisont til at være 0,03 QALYs, mens forskellen i omkostninger estimeres til at være DKK 1.716, se Tabel 13Tabel 13. Den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) for behandling med SelfBack app over for vanlig praksis bliver derfor DKK 54.729 pr. QALY.

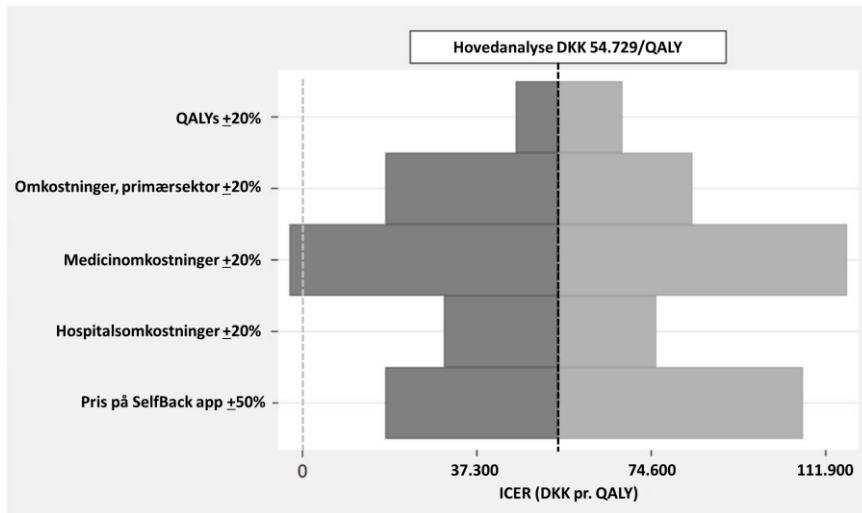
Tabel 13 – Resultater af hovedanalysen. ICER-estimat baseret på Kongstad et al. ICER: Inkrementel omkostningseffektivitetsratio, KI: Konfidensinterval, QALY: Kvalitetsjusterede leveår.

	Forskel i omkostninger, DKK [95%KI]	Forskel i effekt, QALYs [95% KI]	ICER (DKK/QALY)
Hovedanalyse	1.716 [-1.015;4.439]	0,03 [0,01;0,05]	54.729

9.7.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, som beskrevet i afsnit 9.6.1, hvor betydningen af ændringer i forskellige parametre undersøges. Jf. tornadodiagrammet i Figur 6Figur 6 (følsomhedsanalyse 1) er ændring i medicinomkostninger for patienter i behandling med SelfBack app den parameter, som har størst indflydelse på resultaterne af CUA'en. En mindselse i medicinomkostningerne for patienter i behandling med SelfBack app på 20% kan således forårsage lavere gennemsnitlige omkostninger for patienter i behandling med SelfBack app relativt til patienter behandlet ifølge vanlig praksis. Ingen ændringer i de øvrige undersøgte parametre kan ændre, at behandling med SelfBack app er mere omkostningstung, men også mere effektiv i relation til effektmålet QALYs relativt til vanlig praksis.

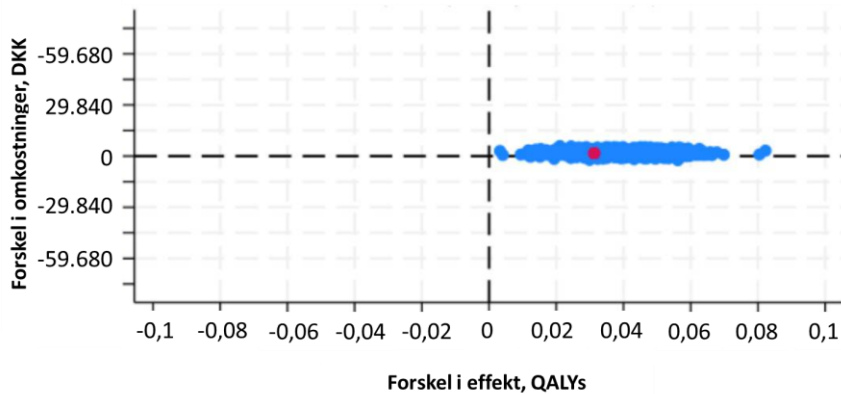
Figur 6 – Tornadodiagram. Tornadodiagrammet er kopieret fra ansøgningen og oversat til dansk. X-aksen er oprindeligt opgjort i EUR, men er i nærværende præsentation omregnet til DKK. Tornadodiagrammet visualiserer den relative betydning af udvalgte parametre for ICER's værdi. Den vertikale sorte linje indikerer hovedanalysens ICER (DKK 54.729 pr. QALY), baseret på regressionsanalyse med justering for baselinekarakteristika. ICER: Inkrementel omkostningseffektivitetsratio, QALYs: Kvalitetsjusterede leveår.



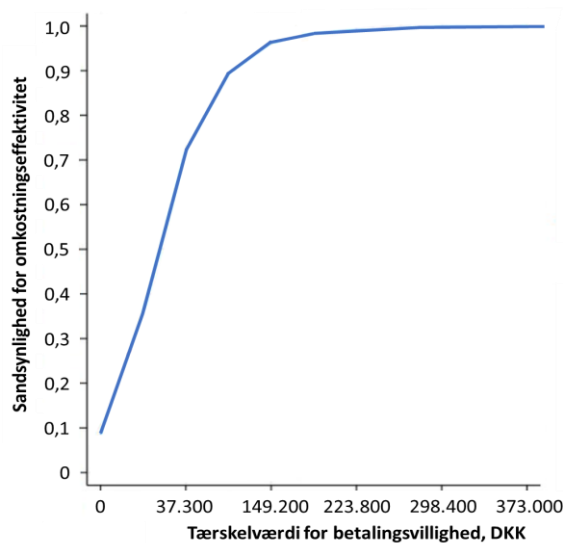
Figur 7 visualiserer et *scatter plot* af 1.000 *bootstrap*-genberegninger, baseret på den statistiske usikkerhed forbundet med de inkrementelle omkostninger og effekter, fundet i regressionsanalyserne på hhv. omkostninger og effekt med justering for forskelle i baselinekarakteristika. Fagudvalget bemærker, at der jf. konfidensintervallerne for omkostninger og effekt i hovedanalysen er væsentlig usikkerhed forbundet med både forskellen i effekt og omkostninger mellem behandling med SelfBack app og vanlig praksis. Særligt usikkerheden forbundet med forskellen i omkostninger er markant, idet konfidensintervallet går fra -DKK 1.015 til DKK 4.439. Dette kommer også til udtryk i *scatter* plottet i **Figur 7**, hvor ca. 91% af genberegningerne indikerer, at anvendelse af SelfBack app medfører højere omkostninger, men også højere effekt relativt til vanlig praksis. Med udgangspunkt i den statistiske usikkerhed er der derfor knap 9% sandsynlighed for, at anvendelse af SelfBack app dominerer vanlig praksis, dvs. er mere effektiv og medfører en lavere omkostningsakkumulation. Med udgangspunkt i den statistiske usikkerhed er der 100% sandsynlighed for, at anvendelse af SelfBack app er mere effektiv i relation til effektmålet QALYs.

Cost-effectiveness acceptability kurven i **Figur 8** illustrerer sandsynligheden for, at anvendelse af SelfBack app er omkostningseffektiv i forhold til vanlig praksis ved forskellige niveauer af betalingsvilje i relation til effektmålet QALYs. Ved en betalingsvilighed på DKK 0 pr. QALY er der < 9 % sandsynlighed for, at anvendelse af SelfBack app er omkostningseffektiv. Ved en betalingsvilighed på ca. DKK 260.000 pr. QALY er der > 99 % sandsynlighed for, at anvendelse af SelfBack app er omkostningseffektiv.

Figur 7 – Inkrementel omkostningseffektivitetsplan med scatter plot af 1.000 bootstrap-genberegninger. Scatter plottet er kopieret fra ansøgningen og oversat til dansk. Y-aksen er oprindeligt opgjort i EUR, som er omregnet til DKK. Bootstrap-analysen er baseret på usikkerheden forbundet med de inkrementelle omkostninger og effekter fra regressionsanalyserne, hvor der er justeret for baselinekarakteristika. De blå markeringer indikerer bootstrap-genberegningerne, mens den røde markering indikerer resultatet af hovedanalysen. QALYs: Kvalitetsjusterede leveår.



Figur 8 – Cost-effectiveness acceptability curve. Grafen er kopieret og modificeret fra ansøgningen samt oversat til dansk. I modifikationen er en cost-effectiveness acceptability kurve for følsomhedsanalyse med inklusion af produktivitetstab som følge af langtidssygefravær samt indikation af tærskelværdiskæring ved en betalingsvilje på EUR 23.250 pr. QALY fjernet, da disse ikke er relevante i relation til nærværende evaluering. Kurven indikerer sandsynligheden for, at anvendelse af Self-Back app er omkostningseffektivt set i forhold til vanlig praksis ved forskellige tærskelværdier for betalingsvillighed relativt til effektmålet (kvalitetsjusterede leveår).



9.7.3 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts følsomhedsanalyser

Fagudvalget har ønsket at præsentere yderligere følsomhedsanalyser i tillæg til ansøgers følsomhedsanalyser. Fagudvalgets følsomhedsanalyser inkluderer følsomhedsanalyser præsenteret i studiet af Kongstad et al. (følsomhedsanalyse 3-5) samt følsomhedsanalyse 6, der er udarbejdet af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut (se [Tabel 14](#) ~~Tabel 14~~).

Ved sammenligning af resultaterne fra den justerede hovedanalyse med den ujusterede analyse (følsomhedsanalyse 3), ses der ikke en væsentlig forskel i ICER'en (DKK 54.729 pr. QALY vs. DKK 56.202 pr. QALY), hvilket indikerer, at forskelle i patienternes baselinekarakteristika ikke har haft væsentlig betydning for den forskel i effekt og omkostninger, der er registreret for patienterne i opfølgningstiden. Dette kan indikere, at randomiseringsprocessen for studiet er lykkedes. Tilsvarende indikerer følsomhedsanalyse 4 og 5, at de patienter, der ikke besvarede EQ-5D spørgeskemaet, sandsynligvis ikke var væsentligt forskellige fra de patienter, der besvarede spørgeskemaet, idet resultaterne baseret på de imputerede data og *complete-case* er i nogenlunde overensstemmelse.

De sundhedsøkonomiske resultater ændres i væsentlig grad, hvis QALYs beregnes med udgangspunkt i HRQoL-data fra studiet af Sandal et al. [26,32]. Ved anvendelse af HRQoL-data fra studiet af Sandal et al. og justerede imputerede omkostningsdata, stiger ICER'en til DKK 137.271 pr. QALY. Den estimerede effekt er således af væsentlig betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut gør opmærksom på, at resultaterne af følsomhedsanalyse 6 skal tolkes med varsomhed, da data for omkostninger og effekt heri ikke er koblet på individniveau som i hovedanalysen.

Tabel 14 – Fagudvalgets følsomhedsanalyser, som præsenteres i tillæg til ansøgers følsomhedsanalyser. *QALYs beregnet med udgangspunkt indekssværdier ved baseline, 3 mdr. og 9 mdr. for interventions- og kontrolgruppen i studiet af Sandal et al. [28]. HRQoL: Helbredsrelateret livskvalitet, ICER: Inkrementel omkostningseffektivitetsratio, QALY: Kvalitetsjusterede leveår.

Følsomhedsanalyse	Forskel i omkostninger, DKK [95%KI]	Forskel i effekt, QALYs [95% KI]	ICER (DKK/QALY)
Hovedanalyse	1.716 [-1.015;4.439]	0,03 [0,01;0,05]	54.729
3 Univariabel regressionsanalyse, imputeret datasæt	1.686 [-1.164;4.536]	0,03 [0,01;0,05]	56.202
4 <i>Complete-case</i> , univariabel regressionsanalyse	1.977 [-1.164;5.110]	0,03 [0,01;0,05]	65.900
5 <i>Complete-case</i> , multivariabel regressionsanalyse	2.425 [-678;5.536]	0,03 [0,01;0,05]	80.821
6 Anvendelse af HRQoL-data fra Sandal et al.* og imputerede, justerede omkostningsdata	1.716 [-1.015;4.439]	0,0125 -	137.271

9.8 Budgetkonsekvensanalyse og model

Afvigelse fra evalueringsdesign og Behandlingsrådets proces for modtagelse af ansøgninger

Evalueringsdesignet for SelfBack app blev offentliggjort den 10. november 2022. Af designet fremgår det, at ansøger skal udarbejde sin budgetkonsekvensanalyse (BIA) med udgangspunkt i et hospitalssektorperspektiv. Siden da er rammerne for BIA'er i regi af Behandlingsrådet ændret, så analysen skal udarbejdes med et tværregionalt perspektiv, dvs. analysen skal estimere de budgetmæssige konsekvenser samlet for de danske regioner. Der er derfor opstået inkongruens mellem det efterspurgt og det, der ønskes ved ansøgers indlevering af ansøgningen.

På baggrund heraf og efter aftale mellem ansøger og sekretariatet, udarbejder Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut BIA'en med udgangspunkt i ansøgers oplysninger og fagudvalgets vurderinger. BIA'en er derfor Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts analyse.

Ansøger har udarbejdet en sekundær BIA, som kan ses i ansøgningen.

De årlige budgetkonsekvenser er baseret på en antagelse om, at anvendelse af SelfBack app anbefales af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Analysen vurderer to scenarier:

- Situationen hvor der foreligger en anbefaling af SelfBack app og
- Situationen hvor der *ikke* foreligger en anbefaling af SelfBack app

Budgetkonsekvenserne beskriver forskellen mellem de tværregionale udgifter forbundet med de to scenarier over en femårig periode. BIA'ens tidshorisont er bestemt af Behandlingsrådets rammer og metodevejledning.

9.8.1 Population og markedssandel

I de følgende afsnit præsenteres ansøgers og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts estimat af hhv. størrelsen på patientpopulationen og antallet af patienter, der forventes at blive behandlet med SelfBack app og vanlig praksis med og uden en anbefaling af SelfBack app fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

9.8.1.1 Ansøgers estimat af patientpopulation

Ansøger angiver følgende informationer i forbindelse med sit estimat af patientpopulationens størrelse:

"Ifølge tal fra Sundhedsstyrelsen i 2022-rapporten "Sygdomsbyrden i Danmark – Sygdomme" var den årlige prævalens for personer med lænderygsmerter i hele Danmark i 2017 på 970.289 [19]."

SelfBack ansøgning, s. 13

Samt:

"Med udgangspunkt i den årlige prævalens på 970.000 personer med lænderygsmerter [19], hvoraf kun 25-30% opsøger hjælp ved egen læge [26], er der ca. 240.000 personer med uspecifikke lænderygsmerter årligt i Danmark, når der modregnes de

10% af patienter, som forventeligt har specifikke årsager til smerterne og dermed ikke er en del af primærmålgruppen for SelfBack.”

SelfBack ansøgning, s. 14

”Baseret på eksklusionsraten fra kiropraktorerne på 13% og den efterfølgende acceptrate på 70% blandt patienter med lænderygsmærter jf. pilotprojektet, der blev udført i samarbejde med et dansk pensionsselskab, er der estimeret, at 146.160 af de 240.000 personer med lænderygsmærter med kontakt til almen praksis hvert år vil indgå i et SelfBack behandlingsforløb, såfremt sundhedsteknologien tilbydes bredt i almen praksis hen over et år.

[...]

Prævalensen af lænderygsmærter forventes desuden at stige hvert år [25], men for igen at begrænse kompleksiteten i analysen fastholdes den estimerede årlige prævalens på 240.000 patienter med kontakt til almen praksis på grund af lænderygsmærter hen over den femårige tidshorisont.” [sekretariatets understregning, red.]

SelfBack ansøgning, s. 87-88

Med udgangspunkt i ovenstående estimerer ansøger, at der årligt vil være 146.160 personer, som er kandidater til brugen af SelfBack app, som angivet i [Tabel 15](#)~~Tabel 15~~. Jf. ansøgers beskrivelse er der ikke antaget, at prævalensen af den relevante patientpopulation stiger over tid.

Tabel 15 – Ansøgers estimat af antallet af patienter, som forventes at indgå i den relevante patientpopulation.

År	1	2	3	4	5
Total patientpopulation, n	240.000	240.000	240.000	240.000	240.000
Ekskluderet af fagpersonale, 13%	31.200	31.200	31.200	31.200	31.200
Fravælger aktivt interventionen, 30% af relevante patienter	62.640	62.640	62.640	62.640	62.640
Relevant patientpopulation, n	146.160	146.160	146.160	146.160	146.160

9.8.1.2 Ansøgers estimat af markedsoptaget for SelfBack app

I scenariet, hvor der foreligger en anbefaling af SelfBack app, antager ansøger et optag af SelfBack app på hhv. 10%, 25%, 50%, 75% og 100% af den relevante patientpopulation for år 1 til 5. Derved udvikler antallet af patienter i behandling med hhv. SelfBack app og vanlig praksis sig, som angivet i [Tabel 16](#)~~Tabel 16~~. Ansøger beskriver for sin forventning til optaget følgende:

”Ved faktisk implementering i praksis som følge af en anbefaling af SelfBack, forventes der en gradvis udfoldelse i brugen af SelfBack blandt lægeklinikkerne i almen praksis, der forløber over flere år. Den fremlagte sekundære budgetkonsekvensanalyse tager udgangspunkt i, at 100% implementering (landsdækkende udrulning) beror på estimatet om, at 240.000 af de 970.286 personer med prævalente lænderygsmærter årligt vil konsultere almen praksis [...] Forventningerne til implementering i praksis perspektiveres til erfaringer fra relaterende sundhedsteknologiers (ViViRA) implementering i Tyskland via det tyske DiGA-framework [81]. For at minimere kompleksiteten i analysen regnes der med hhv. 10%, 25%, 50%, 75% og 100%

implementeringsprocent i budgetkonsekvensanalysens 5-årige perspektiv. Implementeringsprocenterne er udvalgt for at inkludere scenarierne frem til og med 100% implementering, velvidende at den faktiske implementering efter 5 år sandsynligvis kan være langt under."

SelfBack ansøgning, s. 87

Samt:

"Tallene afhænger i stor grad af de retningslinjer, der fastlægges ved implementering af sundhedsteknologien; f.eks. hvorvidt benyttelse af appen over en given periode er obligatorisk, før yderligere behandlingsinitiativer og billeddiagnostik potentielt igangsættes afhængigt af, om patienten oplever fremgang eller præsenterer med røde flag, der kræver særlig opmærksomhed."

SelfBack ansøgning, s. 88

Tabel 16 – Ansøgers estimat af markedsoptag af SelfBack app i scenariet med en anbefaling af SelfBack app.

År	1	2	3	4	5
Relevant patientpopulation, n	146.160	146.160	146.160	146.160	146.160
Patienter i behandling med SelfBack app, n	14.616 (10%)	36.540 (25%)	73.080 (50%)	109.620 (75%)	146.160 (100%)
Patienter i behandling med vanlig praksis, n	131.544 (90%)	109.620 (75%)	73.080 (50%)	36.540 (25%)	0 (0%)

For scenariet uden en anbefaling af SelfBack app antager ansøger, at SelfBack app ikke vil blive anvendt i praksis, hvorved markedsoptaget af SelfBack app er 0% i alle fem år af BIA'ens tidshorisont, som angivet i [Tabel 17](#).

Tabel 17 – Ansøgers estimat af markedsoptag af SelfBack app i scenariet uden en anbefaling af SelfBack app.

År	1	2	3	4	5
Relevant patientpopulation, n	146.160	146.160	146.160	146.160	146.160
Patienter i behandling med SelfBack app, n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Patienter i behandling med vanlig praksis, n	146.160 (100%)	146.160 (100%)	146.160 (100%)	146.160 (100%)	146.160 (100%)

Fagudvalgets vurdering af ansøgers estimat af patientpopulationens størrelse og markeds- optag

Fagudvalget bemærker, at dataene fra 'Sygdomsbyrden i Danmark – sygdomme' fra 2022 repræsenterer et punktestimat af hvor mange borgere, der havde lænderygssmerter på det tidspunkt, de blev adspurgt. Dvs. estimatet repræsenterer ikke det samlede antal borgere, der oplever lænderygssmerter i løbet af et år. Fagudvalget vurderer, at der ikke findes alternative, mere retvisende kilder, der kan anvendes til at estimere antallet af borgere, der årligt er kandidater til anvendelsen af Self-Back app. Fagudvalget er enige med ansøger i, at borgere, der oplever lænderygssmerter, ofte kan have flere episoder med lænderygssmerter over tid og ofte inden for samme år. Med udgangspunkt heri accepterer fagudvalget ansøgers anvendelse af referencen for estimering af antallet af patienter, der årligt er kandidater til anvendelsen af SelfBack app. Fagudvalget vurderer dog, at ansøger overestimerer antallet af borgere, der årligt opsøger almen praksis med uspecifikke lænderygssmerter, der har haft en varighed på over fire uger og som derfor er relevant for nærværende evaluering, jf. PICO-specifikationen.

Ansøgers data vedr. eksklusion og accept af SelfBack app stammer fra erfaringer med SelfBack app i praksis blandt kiropraktorer. Fagudvalget vurderer, at det er muligt, at flere patienter ville blive ekskluderet, hvis SelfBack app blev vurderet til anvendelse i almen praksis, ligesom det vurderer, at acceptraten blandt patienter potentielt ville være lavere. Da der dog ikke eksisterer data til at understøtte dette, accepterer fagudvalget ansøgers vurdering af, at ca. 13% af patienter vil blive vurderet uegnede til anvendelse af SelfBack app af behandlere og derfor ikke indgår i den relevante patientpopulation. Tilsvarende accepterer fagudvalget ansøgers antagelse om, at ca. 30% af patienter, der ikke har kontraindikationer mod anvendelse af SelfBack app, ikke vil ønske at bruge interventionen.

Da estimatet af patientpopulationens størrelse allerede er behæftet med betydelig usikkerhed, er fagudvalget enige i ansøgers vurdering af, at inddragelse af stigningen i prævalens af uspecifikke lænderygssmerter tilfører en unødigt kompleksitet til BIA'ens beregninger. Fagudvalget er tilsvarende enige i ansøgers vurdering af, at optaget af SelfBack app sandsynligvis vil være under de 100%, som ansøger anvender ved år 5 af BIA'ens løbetid.

Med udgangspunkt i ovenstående estimerer fagudvalget patientpopulationens størrelse og markedsandele med og uden anbefaling af SelfBack app. Estimater og begrundelse herfor er angivet i nedenstående afsnit [9.8.1.3](#) ~~9.8.1.3~~ og [9.8.1.4](#) ~~9.8.1.4~~.

9.8.1.3 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts estimat af patientpopulation

Fagudvalget anvender, som ansøger, Sundhedsstyrelsens publikation 'Sygdomsbyrden i Danmark – sygdomme' fra 2022 som reference for antallet af patienter med lænderygssmerter. Fagudvalget gør i denne forbindelse opmærksom på, publikationen præsenterer selvrapporterede data fra 2017 for borgere i alderen ≥ 16 år, der "*inden for de seneste 14 dage har været generet af smerter eller ubehag i ryg eller lænd, eller som har angivet at have en nuværende diskusprolaps eller en tidligere diskusprolaps med nuværende eftervirkninger*" [sekretariatets understregning, rød].

Fagudvalget anvender ansøgers estimat af, at 27,5 % af patienter opsøger almen praksis som følge af lænderygssmerter, men estimerer at ca. 20% af disse patienter vil blive diagnosticeret med specifikke årsager til lænderygssmerter under henvisning til Lægehåndbogen og derfor ikke indgår i patientpopulationen.

Nærværende evaluering vedrører borgere, for hvem der er gået ≥ 4 uger siden symptomdebut. Ansøger angiver, at en stor del af patienter, der oplever uspecifikke lænderygssmerter, bliver raske inden

for nogle uger³². På baggrund heraf, vurderer fagudvalget, at antallet af patienter, der årligt opsøger almen praksis med uspecifikke lænderygsmerter af en varighed på over fire uger, sandsynligvis vil være lavere end ansøgers estimat. Samtidig anerkender fagudvalget, at en stor del af de patienter, der opsøger almen praksis, sandsynligvis har haft lænderygsmerterne et stykke tid forud for, at de kontakter almen praksis. Fagudvalget estimerer, at ca. 60 % af patienter, der præsenterer i almen praksis med uspecifikke lænderygsmerter, har haft symptomer i over fire uger.

Fagudvalget accepterer ansøgers estimat af andel af patienter, som fagpersonale vil ekskludere en vis fra brugen af SelfBack app (13%), og at en vis andel af patienterne ikke vil ønske at anvende SelfBack app (30% af patienter uden kontraindikationer mod anvendelsen af SelfBack app).

Med udgangspunkt i ovenstående estimerer fagudvalget den relevante patientpopulation som angivet i [Tabel 18](#)~~Tabel 18~~. Fagudvalget understreger, at der er tale om et meget usikkert estimat af antallet af patienter, der vil være kandidater til anvendelse af SelfBack app.

Tabel 18 – Fagudvalgets estimat af antallet af patienter, som indgår i den relevante patientpopulation. Grundet den store usikkerhed, der behæfter data, er estimaterne ikke fremskrevet hverken i forhold til den generelle befolkningsfremskrivning eller projiceringer af forekomsten af uspecifikke lænderygsmerter.

År	1	2	3	4	5
Personer med lænderygsmerter, n	970.289	970.289	970.289	970.289	970.289
Personer der præsenterer i almen praksis, n	266.829 (27,5%)	266.829 (27,5%)	266.829 (27,5%)	266.829 (27,5%)	266.829 (27,5%)
Personer i almen praksis med uspecifikke lænderygsmerter, n	213.464 (80%)	213.464 (80%)	213.464 (80%)	213.464 (80%)	213.464 (80%)
Personer i almen praksis med uspecifikke lænderygsmerter af varighed >4 uger, n	128.078 (60%)	128.078 (60%)	128.078 (60%)	128.078 (60%)	128.078 (60%)
Total patientpopulation, n	128.078	128.078	128.078	128.078	128.078
Ekskluderet af fagpersonale, 13%	16.650	16.650	16.650	16.650	16.650
Fravælger aktivt interventionen, 30% af relevante patienter	33.428	33.428	33.428	33.428	33.428
Relevant patientpopulation, n	78.000	78.000	78.000	78.000	78.000

9.8.1.4 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts estimat af markedsoptaget for SelfBack-systemet

Fagudvalget vurderer, at antallet af patienter, der bliver tilbudt anvendelsen af SelfBack app betinges af implementeringsgraden og interessen for teknologien i almen praksis. Det er fagudvalgets erfaring, at implementering af behandlingstiltag i almen praksis er udfordrende og tidkrævende, hvorfor et udbredt optag kræver mere tid end de fem år, der er inkluderet i BIA'ens tidshorisont. Fagudvalget vurderer i tillæg, at der er barrierer for implementeringen og anvendelsen af SelfBack app i almen praksis relateret til selve teknologien bl.a. ved, at *Clinical Dashboard* på nuværende tidspunkt kun

³² Ansøger angiver

• 30-60% bliver raske inden for 1 uge, og 50-80% bliver raske inden for 2 uger [18]

• 90 % af patienterne bliver raske inden 6 uger og 95 % er raske efter 12 uger [18]" (SelfBack ansøgning, s 12).

findes i en betaversion, og at data fra teknologien forventes at blive opbevaret i et separat system. Fagudvalget vurderer med udgangspunkt heri, i overensstemmelse med ansøger, at markedsoptaget af SelfBack app vil være lavere end det estimeret, ansøger anvender i sin BIA. I tillæg vil optaget af SelfBack app blandt patienter også betinges af ordinationsfrekvensen blandt de læger, som ordinerer SelfBack. Fagudvalget vurderer, at ikke alle læger, der ordinerer SelfBack app, konsekvent vil ordinere denne til alle relevante patienter. Fagudvalget bemærker i denne forbindelse, at vanlig praksis i højere og højere grad inkluderer en opfordring om, at patienter benytter sig af gratis digitale redskaber, som kan understøtte deres behandling, og at disse udgør konkurrenter til SelfBack app. Fagudvalget tilføjer, at lægerne har fri ordinationsret, så ordination af SelfBack app ikke kan blive obligatorisk, som ansøger antyder som del af en mulig retningslinje for anvendelsen af SelfBack app.

Med udgangspunkt i ovenstående estimerer fagudvalget markedsoptaget af SelfBack app blandt patienter som angivet i [Tabel 19](#) i scenariet, hvor der foreligger en anbefaling af SelfBack app. Estimatet for optaget af SelfBack app reflekterer ikke udelukkende fagudvalgets tiltro til produktet, men også fagudvalgets vurdering, at det generelt set er udfordrende at implementere interventioner og behandlingstiltag i almen praksis. I [Tabel 20](#) er markedsoptaget estimeret for scenariet, hvor der ikke foreligger en anbefaling af SelfBack app. For dette scenarie forventes det grundlæggende, at ingen alment praktiserende læger ordinerer SelfBack app. Fagudvalget bemærker, at mange faktorer kan påvirke optaget af SelfBack-systemet i almen praksis og blandt patienter og at estimatet for optaget derfor er behæftet med væsentlig usikkerhed.

Tabel 19 – Fagudvalgets estimat af markedsoptag af SelfBack app i scenariet med en anbefaling af SelfBack app.

År	1	2	3	4	5
Relevant patientpopulation, n	78.000	78.000	78.000	78.000	78.000
Patienter i behandling med SelfBack app, n	3.120 (4%)	7.020 (9%)	13.650 (18%)	21.450 (28%)	30.420 (39%)
Patienter i behandling med vanlig praksis, n	74.880 (96%)	70.980 (91%)	64.350 (82%)	56.550 (72%)	47.580 (61%)

Tabel 20 – Fagudvalgets estimat af markedsoptag af SelfBack app i scenariet uden en anbefaling af SelfBack app.

År	1	2	3	4	5
Relevant patientpopulation, n	78.000	78.000	78.000	78.000	78.000
Patienter i behandling med SelfBack app, n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Patienter i behandling med vanlig praksis, n	78.000 (100%)	78.000 (100%)	78.000 (100%)	78.000 (100%)	78.000 (100%)

9.8.2 Udgifter

I overensstemmelse med den sundhedsøkonomiske analyse, er udgifter opgjort iht. om de er direkte relaterede til SelfBack-systemet, eller kan opfattes som afledte udgifter.

9.8.2.1 Udgifter til SelfBack app

Udgifter til SelfBack app inkluderer regionale udgifter relateret til licenser til selve teknologien og i udgifter relateret til integration af SelfBack i klinikernes systemer, samt oplæring af det kliniske personale i anvendelsen af SelfBack-systemet. BIA'en tager på foranledning af ansøgers ønske

udgangspunkt i en volumenlicensmodel. Følgende overordnede forhold er blevet aftalt i forbindelse med prisforhandlingen for nærværende evaluering. Forholdene forventes at være gældende i en eventuel efterfølgende kontrakt mellem ansøger og de danske regioner:

- Antagelse af en volumenprismodel med årlige udgifter som angivet i Tabel 21
- Volumenlicensmodellens årlige udgifter betinges et maksimalt antal brugere pr. år som angivet i Tabel 21
- Licensperioden for hver enkelt brugerlicens er 12 måneder. I år fem af BIA'ens løbetid er prisen for en 12-måneders brugerlicens DKK 592.
- Ved ibrugtagelse af brugerlicenser ud over det angivne maksimale antal brugerlicenser angivet i Tabel 21 er prisen for en licens DKK 500 uanset implementeringsår.
- Udgiften til SelfBack app inkluderer følgende elementer, der indgår i leverancen af teknologien uden merudgifter for regionerne:
 - Licens og support af klinikere og brugere af den digitale sundhedsintervention
 - Optionel adgang til *Clinical Dashboard* i almen praksis og ved regionalt ansatte fysioterapeuter og kiropraktorer
 - Vedligehold, herunder opdateringer, cyber-security optageringer, certificeringsvedligeholdelse for regulatorisk compliance, mv.
 - Hosting af patientdata
 - Løbende undervisning af relevant regionalt ansat sundhedspersonale, som forventes at blive brugere af *Clinical Dashboard*

formaterede: Fremhævnning

formaterede: Fremhævnning

formaterede: Fremhævnning

Ansøger angiver en udgift til integration af SelfBack app i digitale systemer på DKK 500.000 i det første år af BIA'ens løbetid. Ansøger antager i overensstemmelse med beskrivelsen af de organisatoriske implikationer, at der vil skulle ske en opkvalificering af det kliniske personale, som kan udskrive, henvise til og anvende SelfBack app (evt. gennem *Clinical Dashboard*) i behandlingen af patienter. Her antager ansøger, at 3.540 læger i almen praksis samt 872 regionale fysioterapeuter i BIA'ens femårige løbetid skal gennem et opkvalificeringsforløb, som forventes at være af to timers varighed. Ansøger angiver udgifterne relateret til den tid, som det kliniske personale skal bruge på opkvalificeringen. Ansøger bemærker dog også, at andelen af personale, der skal oplæres, forventeligt er mindre, og at udgiften i Tabel 21 derfor skal ses som den øvre grænseværdi.

Tabel 21 – Udgifter relateret til anvendelsen af SelfBack app i scenariet hvor der foreligger en anbefaling af SelfBack app.

År	1	2	3	4	5
Andel af det kliniske personale der op- læres i anvendelsen af SelfBack, %	10%	25%	50%	75%	100%
Maksimalt antal brugere (patienter), n	3.700	8.400	16.000	26.000	36.000
Licenser til brugere og klinikker DKK	5.000.000	7.304.900	11.223.230	15.833.030	18.000.000
Integration af SelfBack app i digitale systemer, DKK	500.000	0	0	0	0
Personaleudgifter – oplæring, DKK	464.744	697.116	1.161.860	1.161.860	1.161.860

Fagudvalgets vurdering af udgifter til SelfBack app

Fagudvalget bemærker, at det er muligt at der vil ske et yderligere ressourcetræk i forbindelse med integration af SelfBack app i diverse digitale systemer ud over i det første år af BIA'en løbetid. For så vidt der er tale om en transferering til SelfBack ApS for en ydet service, antager fagudvalget, at yderligere ressourcetræk internt ved SelfBack ApS ikke får økonomiske konsekvenser for regionerne.

Fagudvalget accepterer ansøgers estimat af udgifter forbundet med opkvalificering af det kliniske personale og beskrivelse af indholdet af volumenlicensmodellen.

9.8.2.2 Ansøgers estimat af afledte økonomiske konsekvenser

Der er potentiale for, at anvendelse af SelfBack app har afledte økonomiske konsekvenser, dvs. udgifter ikke direkte relateret til selve interventionen. I dette afsnit præsenteres ansøgers estimat af de afledte økonomiske konsekvenser ved anvendelsen af SelfBack app. Sundhedsvæsenets kvalitetsinstituts estimat præsenteres i afsnit [9.8.2.3](#).

Ansøger angiver følgende for den indsendte BIA:

"Jf. de første fem kilder i kildelisten i excel-dokumentet kan der ved implementering af selfmanagement support forventes en reduktion på 32% i antal hospitalskontakter og 38% i antal indlæggelser på hospitaler, samt mellem 18-44% reduktion i antal konsultationer i almen praksis [45,46]. Ifølge Dansk Sundhedssikring med tal fra projekt 'Godt Fra Start' er det muligt at reducere 54% af de samlede sundhedsydelse med faciliteret egenhåndtering i forbindelse med rygsmerter [13]. Som konservativ/pessimistisk estimat er der i analysen anvendt en reduktion på 20% for indlæggelser og hospitalskontakter, og 25% for konsultationer i almen praksis, ved implementering af sundhedsteknologien. Procenterne indregnes kun for den del af patientpopulationen, der forventes at indgå i SelfBack forløb. [...]"

Rygoperationer anbefales kun i særlige tilfælde, og effekten af kirurgi ved kroniske lænderygsmerter er ifølge et større systematisk review ikke bedre end et intensivt behandlingsforløb med inddragelse af kognitiv adfærdsterapi [82]. Ved øget self-management antages en konservativ reduktion på 5% i behovet for operationer på patienter med uspecifikke lænderygsmerter. Denne effekt kan dels være forårsaget af SelfBack og resulterende øget egenhåndtering af smerter, men også gennem synergieffekter gennem et lavere incitament for behandlere/klinikere til at godkende en rygoperation i de mere tvivlsomme tilfælde i forlængelse af de nye forløbsprogrammer [14]."

SelfBack ansøgning, s. 90

Ansøger anvender ovenstående antagelser i relation til størrelsen på patientpopulationen og det forventede markedsoptag af SelfBack app til at estimere det afledte økonomiske konsekvenser af anvendelsen af SelfBack app. Fagudvalget henviser til ansøgningen for yderligere detaljer om estimaterne af de afledte økonomiske konsekvenser.

Fagudvalgets vurdering af ansøgers estimer af afledte økonomiske konsekvenser

Fagudvalget vurderer, at ansøgers estimat af de afledte økonomiske konsekvenser repræsenterer en vurdering af økonomiske *potentialer* ved øget egenmestring, mv. Fagudvalget vurderer, at evidens vedrørende 'self-management' som en paraplybetegnelse ikke nødvendigvis indikerer den effekt, som kan opnås ved anvendelsen af SelfBack app. Evidensen er derfor ikke nødvendigvis repræsentativ for effekten af anvendelse af SelfBack app.

Fagudvalget bemærker i tillæg, at ansøgers antagelser vedrørende de afledte økonomiske konsekvenser ved anvendelsen af SelfBack app er i lav overensstemmelse med resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, hvor patienter, der anvendte SelfBack app havde højere omkostninger inden for sundhedsvæsenet end patienter, der var i behandling med vanlig praksis (se afsnit [9.8.2.3 9.8.2.3](#)). Den tilgængelige økonomiske evidens vedr. anvendelsen af SelfBack app understøtter således ikke ansøgers antagelse om, at anvendelse af SelfBack app kan nedsætte ressourceforbrug inden for sundhedssektoren, for så vidt SelfBack app anvendes i den kontekst, som det randomiserede kliniske studie er udført i.

Som følge heraf vurderer fagudvalget, at der summeret set ikke er data til at understøtte, at ansøgers estimerede afledte økonomiske konsekvenser kan realiseres som følge af anvendelsen af SelfBack app. På baggrund heraf estimerer fagudvalget de afledte økonomiske konsekvenser som beskrevet i afsnit [9.8.2.3 9.8.2.3](#).

9.8.2.3 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts estimat af afledte økonomiske konsekvenser

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts estimat af de afledte økonomiske konsekvenser tager udgangspunkt i data fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Fagudvalget vurderer, at eventuelle positive økonomiske konsekvenser ved anvendelsen af SelfBack app burde være manifesteret inden for den tidshorisont der blev anvendt i det sundhedsøkonomiske studie. Ansøger finder dog en meromkostning på DKK 1.716 [95% KI: -1.015;4.439] forbundet med anvendelsen af SelfBack app inden for analysens ni måneders tidshorisont. Da meromkostningen på ikke udelukkende reflekterer regionale udgifter, er det ikke muligt at anvende dette tal som estimat for de afledte økonomiske konsekvenser for de regionale budgetter ved anvendelse af SelfBack app. I tillæg er der usikkerhed forbundet med estimatet, da konfidensintervallet inkluderer 0.

På baggrund heraf vurderer fagudvalget, at der i BIA hovedanalysen ikke skal inkluderes afledte økonomiske konsekvenser som følge af anvendelsen af SelfBack app.

9.8.3 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts følsomhedsanalyser

For at undersøge hvordan forskellige antagelser for BIA'en påvirker resultatet, har sekretariatet på foranledning af fagudvalget foretaget udvalgte følsomhedsanalyser som beskrevet nedenfor.

Følsomhedsanalyse 1: Budgetkonsekvensanalyse baseret på pr. patient licensudgifter

Ansøgers oplæg er, at et potentielt indkøb af SelfBack app kan foregå under en volumenlicensmodel. Den sundhedsøkonomiske analyse er dog baseret på en pr. patient afregningsmodel. Som følge heraf udfordres sammenligning af resultaterne fra den sundhedsøkonomiske analyse og BIA'en. Det er ikke muligt at vurdere, om det niveau af 'værdi for pengene', som den sundhedsøkonomiske analyse indikerer, reelt set er det, der opnås med den afregningsmodel, der lægges op til. Som følge heraf undersøges de budgetmæssige konsekvenser, hvis der anvendes en pr. patient afregning på **DKK 743 årligt (DKK 500 for de første tre måneder og DKK 27 for hver af de efterfølgende måneder)**

koblet med antallet af patienter, der forventes at være brugere af SelfBack app, jf. afsnit 9.8.1.4. Udgifter til licenser og integration af SelfBack app i de digitale systemer forventes inkluderet i den samlede udgift til SelfBack-systemet betalt gennem indkøbet af de individuelle brugerlicenser. Udgifter til opkvalificering af personale inkluderes fortsat.

Følsomhedsanalyse 2: Budgetkonsekvensanalyse baseret på pr. patient merudgifter

I følsomhedsanalyse 2 undersøges de budgetmæssige konsekvenser, hvis data vedr. udgiftsakkumulation i BIA'en baserer sig på data fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, dvs. hvor der inkluderes licensudgifter og udgifter til afledt ressourcetræk pr. patient i overensstemmelse med fundene i den sundhedsøkonomiske analyse (DKK 1.716 pr. bruger). Sekretariatet gør opmærksom på, tidshorisonten i analysen er ni måneder, hvorved det er muligt de totale årlige udgifter pr. patient underestimeres i følsomhedsanalysen. Udgifter til licenser og integration af SelfBack app i de digitale systemer forventes inkluderet i den samlede udgift til SelfBack-systemet betalt gennem indkøbet af de individuelle brugerlicenser. Udgifter til opkvalificering af personale inkluderes fortsat.

9.8.4 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts budgetkonsekvensanalyse

Fagudvalgets estimerer, at anvendelse af SelfBack app efter en femårig periode vil summere til en regional budgetkonsekvens på ca. **DKK 62,5 mio.** Resultatet er opgjort i **Tabel 22**.

BIA'en er præsenteret som en inkrementelanalyse. Dvs. de angivne totaludgifter forbundet med scenariet, hvor der ikke foreligger en anbefaling af SelfBack app, ikke repræsenterer de totale udgifter forbundet med behandlingen af patienter uden anvendelse af SelfBack app. Resultaterne af BIA'en skal derfor ikke tolkes således, at der på nuværende tidspunkt ikke er regionale udgifter forbundet med behandlingen af patienter med lænderygsmerter.

9.8.4.1 Budgetkonsekvensanalyse – følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyserne for BIA'en er beskrevet i afsnit 9.8.3 og resultater heraf er angivet i **Tabel 23**. **Følsomhedsanalyse 1 indikerer, at de regionale udgifter ville være en smule lavere ved en prismodel baseret på individuelle brugerlicenser end ved den volumenprismodel, som ansøger lægger op til. Det skal dog bemærkes, at de højere udgifter ved volumenlicensmodellen drives af højere udgifter grundet etablering i de første år af BIA'ens løbetid. Over længere tid vil volumenlicensmodellen forventeligt medføre lavere udgifter end en model baseret på enkeltlicenser.** Fagudvalget bemærker, at resultatet af analysen kraftigt drives af estimatet for størrelsen på antallet af patienter, der forventes at blive brugere af SelfBack app, og at der er væsentlig usikkerhed forbundet med dette estimat. Jf. følsomhedsanalyse 2 vil den budgetmæssige konsekvens være væsentligt højere, hvis den estimeres med udgangspunkt i estimatet af merudgifter forbundet med anvendelsen af SelfBack app (DKK 134 mio. vs. **DKK 62,5 mio.**). Fagudvalget bemærker, at estimatet inkluderer merudgifter til ressourcetræk inden for sundhedsvæsenet og ikke alene udgifter til SelfBack-systemet.

Fagudvalget henviser i tillæg til ansøgers BIA, som forefindes i ansøgningen, hvori det antages, at anvendelsen af SelfBack app kan forårsage mindsket ressourceforbrug i sundhedsvæsenet som beskrevet i afsnit **9.8.2.2**.

Tabel 22 – Oversigt over de regionale budgetkonsekvenser ved anbefaling af SelfBack app over den femårige tidshorisont. *Det maksimale antal brugere der kan inkluderes under volumenprislicensmodellen; herefter er prisen pr. 12-måneders licens DKK 500 desuagtet implementeringsår

Budgetkonsekvenser ved anbefaling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	Total
Totaludgifter hvis SelfBack app anbefales til anvendelse	5.964.744	8.002.016	12.385.090	16.994.890	19.161.860	62.508.600
Brugere af SelfBack app, n	3.120	7.020	13.650	21.450	30.420	-
Maksimalt antal brugere af SelfBack app*, n	3.700	8.400	16.000	26.000	36.000	1
Licenser til brugere og klinikker, DKK	5.000.000	7.304.900	11.223.230	15.833.030	18.000.000	57.361.160
Integration af SelfBack app i digitale systemer, DKK	500.000	0	0	0	0	500.000
Oplæring af personale, DKK	464.744	697.116	1.161.860	1.161.860	1.161.860	4.647.440
Afledte økonomiske konsekvenser, DKK	0	0	0	0	0	0
Totaludgifter hvis SelfBack app ikke anbefales til anvendelse	0	0	0	0	0	0
Brugere af SelfBack app, n	0	0	0	0	0	-
Licenser til brugere og klinikker, DKK	0	0	0	0	0	0
Integration af SelfBack app i digitale systemer, DKK	0	0	0	0	0	0
Oplæring af personale, DKK	0	0	0	0	0	0
Afledte økonomiske konsekvenser, DKK	0	0	0	0	0	0
Budgetkonsekvenser ved anbefaling om anvendelse	5.964.744	8.002.016	12.385.090	16.994.890	19.161.860	62.508.600

Tabel 23 – Oversigt over resultaterne af følsomhedsanalyserne udført for budgetkonsekvensanalysen.

Følsomhedsanalyse	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	Total
1 Baseret på pr. patient licensudgifter	2.782.892	5.912.949	11.303.757	17.099.127	23.763.802	60.862.526
2 Baseret på pr. patient merudgifter	5.818.636	12.743.373	24.585.138	37.969.868	53.362.307	134.479.321

Kommenterede [AS3]: Jeg kan ikke se argumentet for at blænde dette da de bagvedliggende tal alle er publicerede. Gælder sådan set også følsomhedsanalyse 1, men det kan måske nemmere forsvares.

9.9 Fagudvalgets samlede opsummering og vurdering

Analysen af Sundhedsøkonomi beror på analyser, som er udarbejdet med formålet at belyse de sundhedsøkonomiske konsekvenser af anvendelse af SelfBack app i behandlingen af patienter med uspecifikke lænderygsmerter. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts analyser inkluderer en *cost-utility* analyse og en budgetkonsekvensanalyse. *Cost-utility* analysen er udarbejdet af ansøger, mens budgetkonsekvensanalysen er udarbejdet af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Der gøres opmærksom på, at den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen er baseret på forskellige opgørelser af omkostninger forbundet med anvendelsen af SelfBack-systemet. Resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen kan derfor ikke sammenholdes.

Ansøger estimerer, at behandling med SelfBack app over en ni måneders tidshorisont giver en QALY-gevinst på 0,03 relativt til vanlig praksis, mens forskellen i omkostninger forbundet med behandling er DKK 1.716. Dette resulterer i en inkrementel omkostningseffektivitetsratio på DKK 54.729 pr. QALY. Ansøgers *cost-utility* analyse baserer sig på danske EQ-5D-5L data og danske præferencvægte, hvilket er Behandlingsrådets foretrukne tilgang til estimering af helbredsrelateret livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at ansøgers tilgang til opgørelsen af omkostninger er velvalgt, og at eventuel påvirkning af ressourceforbruget inden for sundhedssektoren som følge af anvendelsen af SelfBack app vil forekomme inden for analysens tidshorisont. Med udgangspunkt i den usikkerhed, der er fundet i ansøgers *cost-utility* analyse, er der 91% sandsynlighed for, at anvendelsen af SelfBack app vil medføre meromkostninger. Fagudvalget vurderer, at anvendelse af SelfBack app næppe vil være ressourcebesparende med den anvendelse af teknologien, der er undersøgt i nærværende evaluering. Fagudvalget har for den sundhedsøkonomiske analyse de samme forbehold for repræsentativiteten af de kliniske data, som gør sig gældende for den resterende analyse.

Fagudvalget har estimeret de budgetmæssige konsekvenser udelukkende på baggrund af de forventede de regionale udgifter forbundet med investering i SelfBack-systemet. Med udgangspunkt i ansøgers oplæg til en volumenlicensmodel for indkøbet af SelfBack app, estimeres de tværregionale udgifter til SelfBack derfor til **DKK 62,5 mio.** over en femårig periode ved en anbefaling af SelfBack app fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Fagudvalget har estimeret antallet af patienter, der forventeligt vil blive brugere af SelfBack app, hvis denne anbefales til behandling af patienter, der præsenterer i almen praksis med en episode af uspecifikke lænderygsmerter af en varighed på over fire uger. Antallet af patienter har ikke direkte betydning for resultatet af budgetkonsekvensanalysen, da denne beror på en volumenprismodel, men har betydning for antallet af patienter, der forventeligt bliver brugere af teknologien ved en anbefaling heraf fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Fagudvalget bemærker, at der er markant usikkerhed forbundet med størrelsen på patientpopulationen; både i relation til hvor mange patienter der er kandidater til anvendelsen af SelfBack app, men også hvor stort optaget af interventionen vil være ved en anbefaling fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

10 Referencer

1. Jensen OK, Nørregaard J, Keller A. National Behandlingsvejledning - Uspecifikke lænderygsmarter [Internet]. MBV. [cited 2022 Jul 1]. Available from: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/laenderygsmarter/>
2. Flachs E, Eriksen L, Koch M, Ryd J, Dibba E, Skov-Ettrup L, et al. Sygdomsbyrden i Danmark. Sygdomsbyrden i Danmark. 2015.
3. Kold S, Jensen AN, Kjeldsen HC. Lændesmerter - lave rygsmarter [Internet]. Lægehåndbogen. 2021 [cited 2022 Jul 1]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/fysmed-og-rehab/tilstande-og-sygdomme/ryg-nakke-og-bryst/laendesmerter-lave-rygsmarter/>
4. Flachs E, Eriksen L, Koch M, Ryd J, Dibba E, Skov-Ettrup L, et al. Sygdomsbyrden i Danmark. Sygdomsbyrden i Danmark. 2015.
5. Jensen HAR, Davidsen M, Møller SR, Román JEI, Kragelund K, Christensen AI, et al. Danskernes Sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil 2021. Danskernes Sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2021. København S; 2022.
6. Jensen HAR, Davidsen M, Møller SR, Román JEI, Kragelund K, Christensen AI, et al. Danskernes Sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil 2021. Danskernes Sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2021. København S; 2022.
7. Poulsen MB, Juhl-Olsen H, Gulisano H, Holland-Fisher M, Kowalski M. Lænderygsmarter - forløbsbeskrivelse. Information til praksis. 2021.
8. Poulsen MB, Juhl-Olsen H, Gulisano H, Holland-Fisher M, Kowalski M. Lænderygsmarter - forløbsbeskrivelse. Information til praksis. 2021.
9. Sundhedsstyrelsen. National Klinisk Retningslinje for nyopståede lændesmerter. København S; 2016. 80 p.
10. Forsom L, Kallestrup P, Nathan AM, Rubak JM, Tarp U, Larsen S, et al. Lænderygsmarter - forløbsbeskrivelse. 2015.
11. Dansk Selskab for Almen Medicin. Diagnostik og behandling af lændesmerter i almen praksis [Internet]. København Ø; 2006. Available from: <https://www.dsam.dk/vejledninger/laendesmerter/behandling-af-laenderygproblemer>
12. Sundhedsdatastyrelsen. Radiologiske undersøgelser - UXME30 - MR-skanning af columna lumbalis 2012-2021 [Internet]. eSundhed. 2022 [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://www.esundhed.dk/home/emner/operationer-og-diagnoser/radiologiske-undersogelser>
13. Vælg klogt, Undg A, St R. Lænderyg [Internet]. Vælg Klogt anbefaling. 2022 [cited 2022 Jul 5]. p. 27–8. Available from: <https://vaelgklogt.dk/anbefalinger/laenderyg>

formaterede: Engelsk (USA)

14. Sandal LF, Stochkendahl MJ, Svendsen MJ, Wood K, Overas CK, Nordstoga AL, et al. An app-delivered self-management program for people with low back pain: Protocol for the self-back randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2019;8(12):1–13.
15. Mork PJ, Bach K, selfBACK consortium. A Decision Support System to Enhance Self-Management of Low Back Pain: Protocol for the selfBACK Project. *JMIR Res Protoc*. 2018;7(7):e167.
16. Sandal LF, Stochkendahl MJ, Svendsen MJ, Wood K, Overas CK, Nordstoga AL, et al. An app-delivered self-management program for people with low back pain: Protocol for the self-back randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2019;8(12):1–13.
17. Mork PJ, Bach K, selfBACK consortium. A Decision Support System to Enhance Self-Management of Low Back Pain: Protocol for the selfBACK Project. *JMIR Res Protoc*. 2018;7(7):e167.
18. Sandal LF, Bach K, Øverås CK, Svendsen MJ, Dalager T, Stejnicher Drongstrup Jensen J, et al. Effectiveness of App-Delivered, Tailored Self-management Support for Adults With Lower Back Pain-Related Disability: A selfBACK Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. Oct;
19. Soer R, Reneman MF, Speijer BLGN, Coppes MH, Vroomen PCAJ. Clinimetric properties of the EuroQol-5D in patients with chronic low back pain. *Spine Journal*. 2012;12(11):1035–9.
20. Dubé M-O, Langevin P, Roy J-S. Measurement properties of the Pain Self-Efficacy Questionnaire in populations with musculoskeletal disorders: a systematic review. *Pain Rep*. 2021;6(4):e972.
21. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149–58.
22. Boekel I, Dutmer AL, Schiphorst Preuper HR, Reneman MF. Validation of the work ability index—single item and the pain disability index—work item in patients with chronic low back pain. *European Spine Journal*. 2022;31(4):943–52.
23. CASP - Critical Appraisal Skills Programme [Internet]. [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://casp-uk.net/>
24. Marcuzzi A, Klevanger NE, Aasdahl L, Gismervik S, Bach K, Mork PJ, et al. An Artificial Intelligence-Based App for Self-Management of Low Back and Neck Pain in Specialist Care: Process Evaluation From a Randomized Clinical Trial. *JMIR Hum Factors* [Internet]. 2024;11(e55716). Available from: <https://humanfactors.jmir.org/2024/1/e55716/PDF>
25. Stevenson K, Hadley-Barrows T, Evans N, Campbell L, Southam J, Chudyk A, et al. The SelfSTarT intervention for low back pain patients presenting to first contact physiotherapists: A mixed methods service evaluation. *Musculoskeletal Care* [Internet]. 2024;22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38511963/>
26. Kongstad LP, Øverås CK, Skovsgaard CV, Sandal LF, Hartvigsen J, Søgaard K, et al. Cost-effectiveness analysis of app-delivered self-management support (selfBACK) in addition to usual care for people with low back pain in Denmark. *BMJ Open*. 2024;14(9):e086800.

27. Evers S, Goossens M, De Vet H, Van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(2):240–5.
28. Sandal LF, Bach K, Øverås CK, Svendsen MJ, Dalager T, Stejnicher Drongstrup Jensen J, et al. Effectiveness of App-Delivered, Tailored Self-management Support for Adults With Lower Back Pain–Related Disability. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2021 Oct 1;181(10):1288. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2782459>
29. Danmarks Statistik. Statistikbanken [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 16]. Available from: <https://statistikbanken.dk/statbank5a/default.asp?w=1920>
30. Danmarks Nationalbank. Fastkurspolitik [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 18]. Available from: <https://www.nationalbanken.dk/da/ofte-stillede-spoergsmaal/fastkurspolitik>
31. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s40258-021-00639-3>
32. Sandal LF, Stochkendahl MJ, Svendsen MJ, Wood K, Overas CK, Nordstoga AL, et al. An app-delivered self-management program for people with low back pain: Protocol for the self-back randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2019;8(12):1–13.

11 Fagudvalgets sammensætning

Kommenterede [AS4]: Tjek gerne det er korrekt. Er trukket fra hjemmesiden

Kommenterede [AS5R4]: @Nikolaj Hellmuth Skal

Sammensætning af Fagudvalget vedr. SelfBack app til behandling af lænderygsmerter

Formand	Indstillet af
Karen Goss Praktiserende læge	Dansk Selskab for Muskuloskeletal Medicin (LVS)
Medlemmer	Udpeget af
Lene Mandrup Thomsen Chefkonsulent, fysioterapeut	Danske Patienter
Henrik Wulff Christensen Direktør, forskningsleder	Region Syddanmark
Susan Ringskær Christensen overlæge	Region Midtjylland
Mette Errebo Udviklingsfysioterapeut	Region Hovedstaden
Carsten Reidies Bjarkam Professor, specialeansvarlig overlæge, ph.d., dr.med.	Region Nordjylland
Hassan Shakir Overlæge	Region Sjælland
Anne Carlsen Kvalitets- og udviklingsterapeut	Kommunernes Landsforening (KL)
Mohammed Husted Hubeishy Fysioterapeut	Kommunernes Landsforening (KL)
Louise Gordon Vejlø Datakonsulent	Region Nordjylland

12 Bilag

12.1 Vurdering af evidenskvalitet for Organisatoriske implikationer

12.1.1 Organisatoriske implikationer

Der er udarbejdet kvalitetsvurdering af de to studier af Marcuzzi et al og Stevenson et al. vha. CASP-tjeklisten. Kvalitetsvurderingerne ses i [Tabel 24](#)~~Tabel 24~~.

Tabel 24 – Critical Appraisal Skills Programme (CASP). for studierne af Marcuzzi et al og Stevenson et al., som an søger anvender i sin ansøgning i forbindelse med belysningen af de Organisatoriske Implikationer.

CASP-værktøj		Studie	
Sektion	Spørgsmål	Marcuzzi 2024 [24]	Stevenson 2024 [25]
Section A: Are the re- sults valid?	1. Was there a clear statement of the aims of the research?	Yes	Yes
	2. Is a qualitative methodology appropriate?	Yes	Yes
	3. Was the research design appropriate to ad- dress the aims of the research?	Yes	Yes
	4. Was the recruitment strategy appropriate to the aims of the research?	Yes	No
	5. Was the data collected in a way that addressed the research issue?	Yes	Yes
	6. Has the relationship between researcher and participants been adequately considered?	No	No
Section B: What are the results?	7. Have ethical issues been taken into considera- tion?	Yes	Yes
	8. Was the data analysis sufficiently rigorous?	Yes	Yes
	9. Is there a clear statement of findings?	Yes	Yes
Section C: Will the re- sults help locally?	10. How valuable is the research?	Reasona- bly	Reasonably

12.1.2 Sundhedsøkonomi

Der er udarbejdet CHEC-listevurdering af studiet af Kongsted et al. [26], som ses i [Tabel 25](#)~~Tabel 25~~. Sekretariatet gør opmærksom på, CHEC-listen er udfyldt med reference til Behandlingsrådets meto- devejledning og evalueringsdesignet for SelfBack app, men også med overvejelser om hensigts- mæssigheden af den metodiske tilgang i relation til sundhedsøkonomisk grundteori, samt hvad der er anvendt i det sundhedsøkonomiske studie. Bemærkninger er angivet ved spørgsmålene, hvor der er overvejelser i disse henseender. Den originale CHEC-liste ses i Figur 9.

Figur 9 – Consensus on Health Economic Criteria (CHEC) liste på originalsprog [27].

Consensus on Health Economic Criteria (CHEC) list

1. Is the study population clearly described?
2. Are competing alternatives clearly described?
3. Is a well-defined research question posed in answerable form?
4. Is the economic study design appropriate to the stated objective?
5. Is the chosen time horizon appropriate to include relevant costs and consequences?
6. Is the actual perspective chosen appropriate?
7. Are all important and relevant costs for each alternative identified?
8. Are all costs measured appropriately in physical units?
9. Are costs valued appropriately?
10. Are all important and relevant outcomes for each alternative identified?
11. Are all outcomes measured appropriately?
12. Are outcomes valued appropriately?
13. Is an incremental analysis of costs and outcomes of alternatives performed?
14. Are all future costs and outcomes discounted appropriately?
15. Are all important variables, whose values are uncertain, appropriately subjected to sensitivity analysis?
16. Do the conclusions follow from the data reported?
17. Does the study discuss the generalizability of the results to other settings and patient/client groups?
18. Does the article indicate that there is no potential conflict of interest of study researcher(s) and funder(s)?
19. Are ethical and distributional issues discussed appropriately?

Total CHEC-List (.../19)*

* The number of items that were not applicable from the CHEC-List appears in parentheses. For example, discounting (Item 14) is not applicable for studies with a follow up of 1 year or less.
(+) Item reported; (-) item not reported; N/A, item not applicable.

Tabel 25 – Consensus on Health Economic Criteria (CHEC) liste for studiet af Konsted et al., som ansøgers sundhedsøkonomiske analyser er baseret på. *Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts sekretariat har oversat spørgsmålene til dansk. Bemærk der ikke er tale om valideret oversættelse.

Spørgsmål*	Vurdering	Reference	Kommentar
1	Er studiepopulationen klart beskrevet?	+	Beskrivelse på s. 2 samt Tabel 1, s. 3.
2	Er de konkurrerende alternativer klart beskrevet?	+	<i>"The SelfBack intervention comprises an app-delivered, evidence- based decision support system that, guided by case- based reasoning (a branch of knowledge-based AI), provides weekly, individually tailored self-management recommendations for three main components that are endorsed by clinical LBP guidelines: (1) physical activity (number of daily steps), (2) strength and flexibility exercises and (3) daily educational messages. In addition, the app provides general information about LBP and access to several tools (goal setting, mindfulness audios, pain-relieving exercises and sleep reminders) that participants could use at their convenience. The intervention group had access to the SelfBack app during the entire trial period as an add-on to usual care."</i> <i>"The control group managed their LBP according to the advice or treatment offered by their healthcare professional.", s 2-3.</i>
3	Er der formuleret et vel-defineret forsknings-spørgsmål i en form, der er mulig at besvare?	+	<i>"...the specific research objectives were to compare the SelfBack app to usual care in terms of (1) the mean per-person additional costs, (2) the incremental effectiveness in terms of quality of life, LBP-related disability and self-efficacy and (3) the incremental cost-utility and cost- effectiveness.", s. 2.</i>
4	Er studiedesignet passende i forhold til det angivne formål?	+	Der opgives de informationer, der er angivet, at det ønskes undersøgt med forsknings-spørgsmålet.
5	Kan den valgte tidshorisont inkludere relevante omkostninger og konsekvenser?	+	<i>"The analysis was conducted as a within-trial analysis using the 9-month time frame of the trial.", s. 2</i>
6	Er det valgte perspektiv passende?	(+)	<i>"...conducted from a national healthcare perspective (primary scenario) and a societal perspective limited to long-term productivity (secondary scenario).", s. 2.</i> Iht. Behandlingsrådets metodevejledning bør patienttid inkluderes og værdisættes, hvilket ikke er tilfældet for studiet. Fremgangsmåden i studiet af Kongsted et al. er ellers i overensstemmelse med gængs sundhedsøkonomisk metode.

7	Er alle vigtige og relevante omkostninger for hvert alternativ identificeret?	(+)	"...healthcare resource utilisation from relevant registers hosted by Statistics Denmark and The Danish Health Data Authority. These included (1) all primary sector services provided by general practitioners, chiropractors, physiotherapists and medical specialists from the National Health Service Registry (Sygesikringsregisteret), except fully self-financed or private health insurance-paid consultations (estimated less than 10%) and all secondary sector care utilisation related to assessments, tests and procedures at spine centres and rheumatology, neurology, orthopaedic and neurosurgery departments from the National Patient Registry (Landspatientregisteret) and relevant redeemed prescriptive medication from the National Prescription Registry (Lægemiddeldatabasen).", s. 3. "Over-the-counter analgesics are the most frequently used medication for LBP and this implies that a large part of the potential effect on the use of analgesics is not included in the cost estimates.", s. 9.	Patienters tid er ikke værdisat, men det angivne perspektiv taget i betragtning ser det fint ud.
8	Er alle omkostninger målt passende i fysiske enheder?	-		Fysiske enheder ikke angivet; kun de summerede omkostninger. Det kan diskuteres hvor meningsfuldt det ville være at angive de fysiske enheder, når der efterfølgende foretages regressionsanalyse på de samlede omkostninger.
9	Er omkostningerne værdisat passende?	+	"Primary healthcare costs included all services (not restricted to LBP) and were valued according to the prevailing fee schedules agreed on in the collective agreement negotiated between the organisations of private healthcare practitioners and the Danish Regions (public payer). Hospital healthcare costs were valued using official hospital diagnosis-related group tariffs provided by the National Health Data Authority. Costs of prescriptive medication were calculated based on prices charged by the pharmacies (excluding VAT).", s. 3 "The intervention costs, defined as the valuation of the SelfBack intervention, were based on the list price of the SelfBack app reported by the company Self-Back Aps. A 3-month licence fee costs €67 (DKK500) and €3.6 (DKK27) per subsequent month. Participants had access to the app for 9 months, corresponding to a total cost of €89.", s. 4	For så vidt de er inkluderet – ja.
10	Er alle vigtige og relevante effektmål for hvert alternativ identificeret?	+	"The primary effectiveness measure for this secondary analysis was quality-adjusted life-years (QALYs)...Two secondary clinical effect measures were assessed using the proportion of participants with a minimal important change (MIC) from baseline to 9 months on the (1) RMDQ (improvement ≥4 points) and (2) the Pain Self-Efficacy Questionnaire (PSEQ; improvement ≥5.5)", s. 5	Accepteret. I overensstemmelse med evalueringsdesignet.
11	Er alle effektmål målt passende?	+	"QALYs were calculated based on the generic utility-based health status instrument, EuroQol-5L Dimension questionnaire (EQ-5D) collected at baseline, week 6 and months 3, 6 and 9...", s. 5	Accepteret. Anvendelse af EQ-5D-5L i overensstemmelse med evalueringsdesignet.
12	Er effektmålene værdisat passende?	+	"... and weighted according to the Danish value set status...", s. 5	Accepteret. Anvendelse af danske præferencvægte.

13	Er der udført en inkrementelanalyse af omkostninger og effekterne af alternativerne?	+	"The results showed an ICER of €7336 per QALY gained", s. 7	
14	Er alle fremtidige omkostninger og effekter diskonteret passende?	+	"Since all costs and outcomes occur within 1 year, discounting was not applied.", s. 4.	
15	Er alle vigtige parametre, hvis værdier er usikre, undersøgt tilstrækkeligt i følsomhedsanalyser?	+	"...as a complete case analysis restricted to participants who completed respectively all EQ-5D questions (n=202)...Furthermore, a tornado diagram was conducted for the primary scenario to show the influence of changing selected parameter values on the estimated incremental cost-effectiveness ratio (ICER) when other factors remain at their base values. The following parameters were examined: QALYs in the intervention group changed by ±20%, primary care costs in the intervention group changed by ±20%, medicine costs in the intervention group changed by ±20% and hospital costs in the intervention group changed by ±20% and the app price halved or doubled.", s. 5.	Accepteret. Ikke det der er efterspurgt i evalueringsdesignet.
16	Er der overensstemmelse mellem konklusionerne og de rapporterede data?	+	"The results show that the SelfBack intervention is associated with an increase in health-related quality of life and clinical outcomes, but also higher costs compared with usual care... Even though the SelfBack intervention is found to have an additional clinical effect compared with usual care, it does not seem to affect the healthcare resource utilisation pattern within the 9-month follow-up period", s. 8.	
17	Diskuterer studiet generaliserbarheden af resultaterne til andre settings og patientgrupper?	+	"...This indicates that results are very sensitive to the characteristics of the analysed sample and that few participants with large productivity losses impact the results considerably", s. 8.	Generaliserbarheden diskuteres ved overvejelser om, at resultaterne drives af meget få patienter, særligt når der antages et samfundsperspektiv, hvor produktivitetstab drives af få patienter.
18	Angiver artiklen, at der ikke er nogen potentiel interessekonflikt mellem forsker(e) og finansieringskilde(r)?	+		Funding og Competing interests er angivet. Se assessment instruction.
19	Er etiske og fordelingsmæssige spørgsmål diskuteret passende?	+		Ikke diskuteret, men heller ikke det mest oplagte emne.
Total		17/19		



Niels Jernes Vej 6a
9220 Aalborg Ø
70 21 08 00
sundk@sundk.dk

www.sundk.dk

Høringsnotat vedr. evalueringsrapport af SelfBack app af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Evalueringsrapporten har været i høring hos ansøgereffektiviteten, SelfBack ApS, i perioden 27. marts 2025 til 10. april 2025.

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut har modtaget høringssvar fra SelfBack ApS.

Konkret har høringssvaret givet anledning til følgende rettelser i evalueringsrapporten:

- **Tilføjelse af data til belysning af effektmålet 'Funktionsniveau':** Af høringssnotatet indsendte ansøger den eksakte værdi for gennemsnitlig RMDQ-score ved 3 måneders opfølgning. Dette har fagudvalget valgt at medtage i evalueringsrapporten.
- **Tolkning af resultat for effektmålet 'Smerteintensitet':** Af evalueringsrapporten var det angivet, at effektforskellen mellem SelfBack og vanlig behandling ikke er statistisk signifikant. Dette er ikke korrekt og derfor er forslag om korrektion imødekommet.

Ud over specifikke rettelser til evalueringsrapporten, indeholder høringssvaret også en række kommentarer, hvoraf de mest centrale gennemgås nedenfor.

Ansøger bemærker i sit høringssvar, at der i den periode, hvor SelfBack app har været under evaluering, er indtruffet nye eksterne forhold, som påvirker det sundhedsvæsen, hvor appen ønskes anvendt. Der henvises blandt andet til sundhedsreformen, oprettelsen af Nævnet for Sundhedsapps samt indførelsen af "patientens ret til et digitalt førstevalg". Derudover fremhæver ansøger en stigende udfordring i relation til overførsel af opgaver fra almen praksis til sygehusvæsenet, som vurderes at være en særlig drivkraft for SelfBack app'ens potentiale.

Fagudvalget anerkender, at der siden opstarten af den aktuelle evaluering i 2022 er igangsat flere initiativer, som har eller potentielt kan få betydning for sundhedsvæsenet og implementeringen af digitale hjælpemidler og teknologier. Fagudvalget har imidlertid alene forholdt sig til den dokumentation og evidens, der er fremsendt i ansøgningsmaterialet med henblik på at besvare de undersøgelsesspørgsmål, der er opstillet i evalueringsdesignet. Det indebærer, at eventuel ny evidens, som er tilkommet efter udarbejdelsen og indsendelsen af ansøgningsmaterialet, ikke indgår i den foreliggende evalueringsrapport.

Ansøger mener, at fagudvalgets vurdering af SelfBack apps kliniske effekt ikke er retvisende. Ansøger angiver i høringssvaret, at fagudvalgets fastsatte "mindste kliniske relevante forskel" (MKRF) for

de kliniske effektmål er abstrakte, og enhver forbedring for en patient må anses for relevant, uanset størrelse.

Fagudvalget anerkender, at for nogle af de kliniske effektmål for SelfBack app er en statistisk signifikant forskel sammenlignet med vanlig behandling. Fagudvalget understreger, at dette ikke er ensbetydende med en klinisk relevant effekt. Fagudvalget følger det tidligere Behandlingsrådets metodevejledning, som ansøger har været bekendt med siden 2022, og den internationalt anerkendte metode med anvendelse af præspecificerede MKRF for hvert effektmål, som udgangspunkt for vurderingen af den kliniske effektforskel mellem to interventioner.

Derudover mener ansøger, at evalueringen burde have inkluderet resultater på udvalgte kliniske effektmål efter tre måneder, hvor det offentliggjorte evalueringsdesign fra 2022 angiver, at afrapporteringen af klinisk effekt skal ske med den længst mulige tidshorisont. Ansøger mener, at den anvendte tidshorisont for nærværende evaluering er uigennemtænkt og ikke er velegnet til den pågældende teknologi. Ansøger angiver, at effekten af SelfBack app opnås efter tre måneder og er faldet ved ni måneder på grund af, ifølge ansøger, en mindsket anvendelse af teknologien og patientgruppen har opnået bedring.

Fagudvalget fastholder den angivne tidshorisont på afrapportering, som er angivet i evalueringsdesignet fra 2022. Fagudvalget har, på trods heraf, valgt at inkludere afrapportering for de udvalgte effektmål ved tre måneders opfølgningstid, når ansøger har gjort dette tilgængeligt af deres ansøgning. Valget af afrapportering af udvalgte effektmål ved tre måneders opfølgningstid, i tillæg til ni måneder, har ikke medvirket til en ændring i konklusionen på teknologiens klinisk effekt.

Ansøger stiller sig kritisk over for, at evalueringen af SelfBack app tager udgangspunkt i et patientforløb, som initieres gennem almen praksis, hvor den alment praktiserende læge vil kunne ordinere sundhedsteknologien. Ansøger beskriver, at denne begrænsning ikke er fagligt begrundet og ikke reflekterer det faktiske patientforløb i sundhedsvæsenet.

Fagudvalget anerkender, at patientforløb for patienter med uspecifikke lænderygsmærter er forbundet med kontakt med flere sundhedsprofessionelle end alment praktiserende læger. Fagudvalget understreger at begrænsningen til, at ordinerings af sundhedsteknologien sker udelukkende via alment praktiserende læger i nærværende evaluering, er dels baseret på den metodemæssige ramme for evalueringer i det tidligere Behandlingsrådet samt det faktum at det, i øjeblikket, udelukkende er autoriserede læger, som har ordinationsret i Danmark. Fagudvalget har allerede bemærket dette i evalueringsrapporten.

Anbefaling

Vurdering af SelfBack app til behandling af uspecifikke lænderygsmærter

3. juni 2025

Anbefaling fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut
vedrørende

SelfBack app til behandling af uspecifikke lænderygssmerter

Anbefaling fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut:
Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut anbefaler, at SelfBack app ikke ibrug-
tages [redacted] i tillæg til vanlig behandling af uspecifikke lænde-
rygssmerter

Om anbefalingen:

Den eksisterende evidens på den kliniske effekt og sikkerhed af SelfBack app som til-
lægsbehandling til vanlig håndtering indikerer ikke, at SelfBack app er mere klinisk effek-
tiv eller sikker relativt til den vanlige praksis. De tilgængelige data indenfor det sundheds-
økonomiske perspektiv indikerer tilmed ikke, at anvendelsen af SelfBack app mindsker
forbruget af ressourcer inden for sundhedsvæsenet for de personer, der anvender sund-
hedsteknologien.

Rådet anerkender, at der eksisterer behov for yderligere behandlingstilbud til personer
med uspecifikke lænderygssmerter. Rådet vurderer, at SelfBack app potentielt kan under-
støtte egenhåndtering og -omsorg for nogle teknologiparate personer med uspecifikke
lænderygssmerter.

På baggrund af det eksisterende evidensgrundlag vurderer Rådet ikke, at sundhedstek-
nologien kan modtage en anbefaling for ibrugtagning som behandlingsredskab i det of-
fentligt betalte danske sundhedsvæsen.

Rådet bemærker, at mængden og kvaliteten af den kliniske evidens på området er be-
grænset. Der er derfor en væsentlig usikkerhed forbundet med både de kliniske og sund-
hedsøkonomiske resultater. Tilsvarende er der på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig
evidens til at understøtte, om personer med uspecifikke lænderygssmerter har en præfe-
rence for eller imod brugen af SelfBack app i behandlingsforløb igangsat via almen prak-
sis.

Rådet vurderer ikke desto mindre, at det samlede evidensgrundlag er tilstrækkeligt til at
understøtte Rådets anbefaling.

Kommenterede [AS1]: Kan måske give ansøger den udvej
at bare fordi vi ikke anbefaler det som offentligt betalt be-
handlingsredskab kan man godt vælge at bruge teknologien
alligevel; særligt under forhold hvor patienten er motiveret
og selv ønsker understøttelsen gennem appen.

Kommenterede [AS2R1]: Jeg ved ikke hvor meget mere
vi skal skrive ift. evalueringens afgrænsninger ift. alder, det
med de over 4 uger siden symptomdebut mv, for det spiller
jo reelt set ikke ind på der ikke ses nogen effekt af behand-
lingen. Så spørgsmålet er, om man bare skal beholde teksten
noget 'renere' og gøre anbefalingen mere bred...

Om teknologien	SelfBack app er en applikation til smartphones. App'en anvendes af borgeren, hvor formålet med app'en er at facilitere, forbedre og styrke den-nes egenhåndtering af uspecifikke lænderygsmerter. App'en skal ses som et supplement til vanlig håndtering af patientens tilstand og kan ikke erstatte vanlig håndtering. Endemålet for SelfBack app er at mindske smerterelateret funktionsned-sættelse forbundet med uspecifikke lænderygsmerter.
Patient-populationen	Anbefalingen vedrører personer (≥ 15 år), der præsenterer i almen praksis med en episode af uspecifikke lænderygsmerter, hvor der er gået over fire uger siden symptomdebut
Anvendelses-området	Anbefalingen er gældende for regionerne.
Implementering	Ingen bemærkninger.
Udbud	Ikke relevant.



Fagudvalgets opsummering fra analyserapporten

	Anbefalingen fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut er baseret på evalueringsrapporten vedr. SelfBack app til behandling af uspecifikke lænderygsmærter. Rapporten er udarbejdet på baggrund af ansøgning indsendt af virksomheden SelfBack ApS
Om analysen	Evalueringen havde til formål at besvare følgende evalueringsspørgsmål: <i>Bør patienter, der præsenterer med uspecifikke lænderygsmærter i almen praksis, tilbydes SelfBack app som behandlingsredskab i tillæg til vanlig håndtering?</i>
Klinisk effekt og sikkerhed	Resultaterne præsenteret i afsnittet om klinisk effekt og sikkerhed bygger på to artikler; Sandal et al. (2021) og Kongstad et al. (2024). Fagudvalget bemærker, at kun et fåtal af patienterne, der indgår i studierne, er rekrutteret gennem almen praksis, men i stedet er rekrutteret til studiet gennem fysioterapeuter, kiropraktorer og rygsmersteklinik. Jf. evalueringsspørgsmålet i nærværende rapport er fokus for evalueringen patienter, der præsenterer i almen praksis med uspecifikke lænderygsmærter, der har været i længere end 4 uger, hvorved disse patienter kun er repræsenteret i ringe grad i den population, der undersøges i studierne. Fagudvalget vurderer af denne årsag, at der er risiko for at patientpopulationen i de inkluderede studier ikke er repræsentativ for den kliniske praksis, evalueringen har som fokus. Da der ikke foreligger data specifikt for patienter i almen praksis, accepterer fagudvalget evidensgrundlaget i ansøgningen, men med forbehold om, at de reelle effekter af behandlingen kan være anderledes for den ønskede patientpopulation. Fagudvalget har vurderet effekten af SelfBack på en række centrale parametre og konkluderer overordnet, at appen ikke bidrager væsentligt til bedre resultater end vanlig behandling. Fysisk Funktionsniveau: Der blev observeret en lille effektforskel mellem interventions- og kontrolgruppen ved både 3 og 9 måneders opfølgning, men ingen af forskellene var klinisk relevante. SelfBack forbedrer derfor ikke fysisk funktionsniveau. Handlekompetence: Der blev fundet en signifikant, men ikke klinisk relevant forbedring i interventionsgruppen. Yderligere analyser vurderes ikke at bidrage væsentligt til fortolkningen. SelfBack medfører derfor ikke en forbedring af handlekompetence. Helbredsrelateret livskvalitet: Den samlede population viste ingen signifikant eller klinisk relevant effekt, men en subanalyse af danske patienter antydede en mulig klinisk relevant forskel. Dog er dette resultat usikkert grundet manglende konfidensinterval. SelfBack kan potentielt forbedre livskvaliteten, men evidensgrundlaget er svagt. Smerteintensitet: Analyserne viste ingen klinisk relevant effekt, hverken for gennemsnitlig smerte eller værste oplevede smerte. SelfBack reducerer derfor ikke smerteintensiteten. Arbejdsevne: Den observerede effektforskel var lille og ikke klinisk relevant. SelfBack bidrager ikke til forbedret arbejdsevne. Forbrug af smertestillende medicin: Der blev fundet en signifikant forskel, men den var ikke klinisk relevant. SelfBack mindsker derfor ikke forbruget af smertestillende medicin.

Sikkerhed: SelfBack vurderes at være sikker at anvende og øger ikke risikoen for uønskede hændelser sammenlignet med vanlig behandling.

Samlet set vurderer fagudvalget, at SelfBack ikke medfører klinisk relevante forbedringer på de undersøgte effektmål. Evidenskvaliteten vurderes overordnet som lav til meget lav, hvilket begrænser tiltroen til resultaterne.

Patient- perspektivet

Ansøgers belysning af patientperspektivet via de fem definerede temaer, er baseret på videnskabelig litteratur, upublicerede rapporter, ekspertholdninger og ansøgers egne vurderinger. Fagudvalget har ikke foretaget en formel evidens-kvalitetsvurdering af den samlede anvendte evidens til belysning af patientperspektivet, dels på grund af manglende overførbare af værktøjer til evidens-kvalitetsvurderinger og begrænset anvendelse af fx systematiske reviews og interventionsmapping artiklerne. Fagudvalget vurderer samlet set, at den identificerede kvalitative litteratur til belysning af patientperspektivet, er pålidelig.

På trods af pålidelige datakilder, vurderer fagudvalget, at ansøger har appliceret evidens fra en patientpopulation og studiekontekst, som ikke er direkte overførbare til nærværende evaluering og defineret patientpopulation. I tillæg hertil, kan fagudvalget ikke udelukke at der er sket selektion i inklusion og anvendelse af udsagn fra de inkluderede studier, hvilket medfører, at patientholdningen til SelfBack app fremstår entydig positiv. Fagudvalget vurderer, at der er risiko for at de reelle patientholdninger, i den danske kliniske kontekst, vil være mere blandede end, hvad der er af rapporteret i indeværende.

Fagudvalget vurderer at for den definerede patientpopulation for nærværende evaluering, i øjeblikket ikke eksisterer tilstrækkeligt litteratur til belysning af patienters præferencer i valget mellem almen praksis med eller uden SelfBack app, som støtte til håndtering af uspecifikke lænderygsmerter. Fagudvalget bemærker, at kvantificeringen af den sparsomme data, på patientpræferencer i ansøgningen, ikke bidrager yderligere til forklaringsgrundlaget.

Derudover er det fagudvalgets vurdering, at der er behov for mere data på området for patienters oplevelse og erfaring med SelfBack app. Fagudvalget fremhæver, at denne data skal være patientdata og ikke andenhåndsberegninger fra fx klinikere eller andre sundhedsprofessionelle. Fagudvalget fremhæver ydermere, at patientdata bør opsamles fra relevante behandlingsforløb med indgang gennem almen praksis og ikke et entydigt kommunalt behandlingsspor. Det er nødvendigt, at denne patientdata skal afspejle de konkrete erfaringer og præferencer, der kan beskrive patienters oplevelse af behandlingsforløb med anvendelse af SelfBack app som tillæg til vanlig behandling.

Organisatoriske implikationer

Ansøgers belysning af de Organisatoriske implikationer er baseret på videnskabelig litteratur, rapporter, oplæg ved Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), klinikerkontakt samt ansøgers egne vurderinger. Der er ikke foretaget formel evidenskvalitetsvurdering af størstedelen af evidensgrundlaget, da der ikke er tale om videnskabelig litteratur. Fagudvalget vurderer, at evidensgrundlaget for belysningen af de organisatoriske implikationer samlet set er fyldestgørende.

Med udgangspunkt i ansøgers belysning af de Organisatoriske implikationer vurderer fagudvalget, at den patientrettede del af SelfBack-systemet, selve SelfBack app'en, kan implementeres i dansk klinisk praksis inden for de nuværende organisatoriske rammer i det danske, offentlige

sundhedsvæsen. Modsat vurderer fagudvalget, at der på nuværende tidspunkt eksisterer barrierer for implementeringen og anvendelsen af det klinikerrettede *Clinical Dashboard*, der er et optionelt værktøj, som kan anvendes af behandlere af patienter med uspecifikke lænderygsmærter.

Fagudvalget vurderer, at der eksisterer et behov for yderligere behandlingstilbud til borgere med lænderygsmærter, og vurderer, at SelfBack app har potentiale som et behandlingstilbud til teknologiparate patienter. Fagudvalget vurderer tilsvarende, at teknologiparate alment praktiserende læger vil være mere tilbøjelige til at benytte sig af SelfBack app som behandlingstilbud i deres håndtering af patienter med lænderygsmærter. Fagudvalget vurderer, at der er store potentialer for en teknologi, der kan understøtte den tværsektorielle behandling af patienter med lænderygsmærter, men også at der er mange barrierer for reel implementering heraf på nuværende tidspunkt.

Fagudvalget bemærker, at patienter med uspecifikke lænderygsmærter udgør en kompleks patientgruppe, hvis optimale behandling kan involvere samarbejde mellem behandlergrupper. I denne forbindelse understreger fagudvalget, at patienter med uspecifikke lænderygsmærter kan opsøge sundhedsfaglig behandling gennem andre aktører end almen praksis, herunder kiropraktorer og fysioterapeuter, uden adgang gennem almen praksis først. Fagudvalget vurderer, at der kan opstå uensartet adgang til teknologien for de patienter, der præsenterer ved f.eks. fysioterapeuter og kiropraktorer, hvis adgangen til SelfBack app begrænses til at kunne tilbydes gennem almen praksis, som er præmissen for nærværende evaluering.

For ansøgers forløbsbeskrivelse vurderer fagudvalget, at ansøger fyldestgørende har beskrevet patientforløbet med og uden SelfBack app med det forbehold, at beskrivelsen er baseret på den endnu uudgivne vejledning fra DSAM vedr. håndtering af lænderygsmærter i almen praksis.

For ansøgers beskrivelse af udbredelse og anvendelse af Clinical Dashboard bemærker fagudvalget, at det står uklart, hvordan redskabet fungerer i praksis, samt hvordan det skal understøtte behandling og kommunikation; både mellem behandlere og patienter og mellem behandlergrupper. Anvendelsen af *Clinical Dashboard* ikke er dog nødvendig for de praktiserende lægers ordination eller patienternes efterfølgende anvendelse af SelfBack app.

For ansøgers beskrivelse af behandleres interesse i teknologien, bemærker fagudvalget at denne langt hen ad vejen baserer sig på informationer fra kiropraktorer og fysioterapeuter, hvor nærværende evaluering tager udgangspunkt i adgangen til SelfBack app gennem almen praksis. Fagudvalget vurderer, at eventuel udbredelse af SelfBack app forudsætter interesse blandt de praktiserende læger for anvendelse af teknologien.

For ansøgers beskrivelse af systemkrav og integration i eksisterende systemer vurderer fagudvalget overordnet set denne fyldestgørende. Fagudvalget vurderer, at det kan blive en udfordring for bred implementering af teknologien, at Clinical Dashboard ikke er fuldt integreret i de eksisterende systemer. Fagudvalget vurderer også, at teknologiens potentiale for at styrke tværsektorielt arbejde kan blive udfordret af behovet for integration mellem de digitale systemer i sektorovergangen.

For ansøgers beskrivelse af implementering, oplæring og kvalifikationer vurderer fagudvalget denne overordnet set fyldestgørende. Fagudvalget gør opmærksom på, at ansøgers beskrivelse i høj grad forlader sig på

samarbejde og kommunikation med relevante kliniske interessenter såsom DSAM.

For ansøgers beskrivelse af håndtering af data og informationer, licenserings-, service, og driftsaftaler og forventede produktmodifikationer vurderer fagudvalget disse overordnet set fyldestgørende.

Ansøgers beskrivelse af ovenstående emner er udarbejdet med udgangspunkt i ansøgers forventninger til en eventuel introduktion af Self-Back app i det danske sundhedssystem. Fagudvalget understreger, at de endelige organisatoriske implikationer ved en eventuel anbefaling af Self-Back app fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut vil blive betinget af de kontrakter, der måtte indgås med de danske regioner.

Sundhedsøkonomi

Analysen af Sundhedsøkonomi beror på analyser, som er udarbejdet med formålet at belyse de sundhedsøkonomiske konsekvenser af anvendelse af SelfBack app i behandlingen af patienter med uspecifikke lænderygsmærter. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts analyser inkluderer en cost-utility analyse og en budgetkonsekvensanalyse.

Cost-utility analysen er udarbejdet af ansøger, mens budgetkonsekvensanalysen er udarbejdet af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Der gøres opmærksom på, at den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen er baseret på forskellige opgørelser af omkostninger forbundet med anvendelsen af SelfBack-systemet. Resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse og budgetkonsekvensanalysen kan derfor ikke sammenholdes.

Ansøger estimerer, at behandling med SelfBack app over en ni måneders tidshorisont giver en QALY-gevinst på 0,03 relativt til vanlig praksis, mens forskellen i omkostninger forbundet med behandling er DKK 1.716. Dette resulterer i en inkrementel omkostningseffektivitetsratio på DKK 54.729 pr. QALY. Ansøgers cost-utility analyse baserer sig på danske EQ-5D-5L data og danske præferencevægte, hvilket er Behandlingsrådets foretrukne tilgang til estimering af helbredsrelateret livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at ansøgers tilgang til opgørelsen af omkostninger er valgt, og at eventuel påvirkning af ressourceforbruget inden for sundhedssektoren som følge af anvendelsen af SelfBack app vil forekomme inden for analysens tidshorisont. Med udgangspunkt i den usikkerhed, der er fundet i ansøgers cost-utility analyse, er der 91% sandsynlighed for, at anvendelsen af SelfBack app vil medføre meromkostninger. Fagudvalget vurderer, at anvendelse af SelfBack app næppe vil være ressourcebesparende med den anvendelse af teknologien, der er undersøgt i nærværende evaluering. Fagudvalget har for den sundhedsøkonomiske analyse de samme forbehold for repræsentativiteten af de kliniske data, som gør sig gældende for den resterende analyse.

Fagudvalget har estimeret de budgetmæssige konsekvenser udelukkende på baggrund af de forventede regionale udgifter forbundet med investering i SelfBack-systemet. Med udgangspunkt i ansøgers oplæg til en volumenlicensmodel for indkøbet af SelfBack app, estimeres de tværgående regionale udgifter til SelfBack derfor til DKK 62,5 mio. over en femårig periode ved en anbefaling af SelfBack app fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Fagudvalget har estimeret antallet af patienter, der forventeligt vil blive brugere af SelfBack app, hvis denne anbefales til behandling af patienter, der præsenterer i almen praksis med en episode af uspecifikke lænderygsmærter af en varighed på over fire uger. Antallet af patienter har ikke direkte betydning for resultatet af budgetkonsekvensanalysen, da denne



beror på en volumenprismodel, men har betydning for antallet af patienter, der forventeligt bliver brugere af teknologien ved en anbefaling heraf fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Fagudvalget bemærker, at der er markant usikkerhed forbundet med størrelsen på patientpopulationen; både i relation til hvor mange patienter der er kandidater til anvendelsen af SelfBack app, men også hvor stort optaget af interventionen vil være ved en anbefaling fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Udkast



Om anbefalingen fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Anbefalingen fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts er henvendt til regionerne til brug i deres beslutning om anvendelse af en given sundhedsteknologi eller organisering af et behandlingsområde. Evalueringsrapporten indeholder en gennemgang af følgende perspektiver: 1) Klinisk effekt og sikkerhed, 2) Patientperspektivet, 3) Organisatoriske implikationer og 4) Sundhedsøkonomi.

Denne anbefaling er baseret på Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts evalueringsrapport vedr. SelfBack app til behandling af uspecifikke lænderygsmerter, som er udarbejdet af fagudvalget og sekretariatet i samarbejde.

Behandlingsrådet fusionerede pr. 1 januar 2025 med Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP) og blev herved til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Nærværende evalueringsrapport er igangsat i 2022 i regi af Behandlingsrådet og udarbejdet med udgangspunkt i evalueringsdesignet samt Behandlingsrådet proceshåndbog og metodevejledning, mens anbefalingen vedr. evalueringsrapporten er udarbejdet af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Fagudvalgets kommissorium er sammen med de andre dokumenter tilgængelig på Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hjemmeside.

Oplysninger om dokumentet		
Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.0	XX	Godkendt af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Punkt 5 (Lukket) : Anbefaling vedr. EVAR

Resume

Behandlingsrådet igangsatte i juni 2023 en evaluering af endovaskulær behandling (EVAR) og åben kirurgi til behandling af ikke-rumperede abdominale aortaaneurismer, på baggrund af et evalueringsforslag fremsendt af ansøger, Region Midtjylland. Efter igangsættelse, har et fagudvalg udarbejdet et evalueringsdesign, som dannede rammen for ansøgningen.

Ansøger har i november 2024 fremsendt ansøgningsmaterialet, som fagudvalget efterfølgende har taget udgangspunkt i ifm. udarbejdelsen af evalueringsrapporten. Rapporten har været høring hos ansøger, Region Midtjylland, uden bemærkninger. Rapporten vil blive præsenteret for Rådet af projektgruppen samt fagudvalgets formand. Rapport, præsentation og efterfølgende drøftelse danner grundlag for Rådets anbefaling.

Det indstilles, at Rådet træffer en anbefaling på baggrund af evalueringsrapporten og præsentationen heraf.

IndstillingDet indstilles,

at Rådet:

1. Træffer en anbefaling på baggrund af evalueringsrapporten og præsentationen heraf.

Sagsfremstilling

Evalueringen blev igangsat af Rådet d. 23. maj 2023 på baggrund af et evalueringsforslag fra Aarhus Universitetshospital på vegne af Region Midtjylland vedr. evaluering af endovaskulær behandling (EVAR) af udposning på hovedpulsåren i maveregionen (abdominalt aortaaneurisme).

Efterfølgende er *Fagudvalg for evaluering af endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer* nedsat og har udarbejdet det evalueringsdesign, der ligger til grund for Region Midtjyllands ansøgning. På baggrund af denne ansøgning, har fagudvalget, i samarbejde med projektgruppen, udarbejdet evalueringsrapporten vedr. evaluering af endovaskulær behandling og åben kirurgi af ikke-rumperede abdominale aortaaneurismer.

Rapporten har været i høring hos ansøger og høringssvar og høringsnotat fremgår af bilag. Høringssvaret har ikke givet anledning til ændringer i rapporten.

Evalueringen har til formål at undersøge, om EVAR bør tilbydes som førstevalg fremfor åben kirurgi til patienter med abdominale aortaaneurismer uden ruptur, som er egnede til behandlingen. Der eksisterer en international guideline på området, men der udestår en national stillingtagen til, hvordan behandlingerne bør prioriteres til patientgruppen.

Der henvises til evalueringsrapportens tabel 1 for en gengivelse af konklusionerne for hvert af evalueringsrapportens fire perspektiver i kondenseret form – de fulde samlede vurderinger fremgår af evalueringsrapportens fire afsnit. De væsentligste fund fra de fire perspektiver vil blive gennemgået i det følgende.

—

Klinisk effekt og sikkerhed

EVAR reducerer korttidsmortalitet sammenlignet med åben kirurgi, men langtidsmortaliteten er usikker. Der ses ingen forskel i livskvalitet, mens EVAR forkorter indlæggelsestiden. Risiko for re-intervention er højere ved EVAR, og enkelte uønskede hændelser forekommer hyppigere. Evidenstilstanden varierer fra høj til meget lav. Samlet vurderes EVAR som klinisk ligeværdig med åben kirurgi.

Patientperspektiv

Tilgængelig evidens belyser ikke patientpræferencer for EVAR eller OSR. Interviewdata fra klinikere er utilstrækkelige til at repræsentere patienters perspektiv. Der ses mulig geografisk ulighed i behandlingstilbud, men årsagerne er uklare. Fagudvalget vurderer, at der ikke kan udledes en entydig patientpræference på baggrund af eksisterende data.

Organisatoriske implikationer

Interviewdata anvendt til at belyse organisatoriske forhold vurderes som usikre og potentielt biased. Øget brug af EVAR eller OSR påvirker kompetencefordeling og oplæring. EVAR tilbydes allerede på fem ud af syv afdelinger, men landsdækkende adgang til behandlingen afhænger af politisk prioritering. Øget centralisering kan påvirke patienters adgang og skabe ulighed.

Sundhedsøkonomi

EVAR medfører højere omkostninger og viser ingen klinisk relevant QALY-forskel sammenlignet med OSR. PSA-analysen viser stor usikkerhed, og sandsynligheden for omkostningseffektivitet overstiger ikke 70 %. Budgetkonsekvensen over fem år estimeres til 4,8 mio. kr. Valg af førstelinjebehandling vil påvirke ressourceforbruget forskelligt. Fagudvalget vurderer, at EVAR og OSR er sundhedsøkonomisk ligeværdige.

Evalueringsrapport vedrørende

**endovaskulær behandling af abdo-
minale aortaaneurismer uden rup-
tur**



Sundhedsvæsenets
Kvalitetsinstitut

Om evalueringsrapporten

Behandlingsrådet fusionerede pr. 1. januar 2025 med Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP) og blev herved til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Nærværende evalueringsrapport er igangsat i 2022 i regi af Behandlingsrådet, og derfor fremgår navnet Behandlingsrådet i rapporten. Anbefalinger vedr. evalueringsrapporten udarbejdes af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut primo 2025.

Formål

Denne evalueringsrapport har til formål at danne grundlag for Behandlingsrådets anbefaling vedr. endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer uden ruptur.

Proces

Rådet besluttede den 22. juni 2023, at igangsætte evalueringen af evaluering af endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer (EVAR) uden ruptur på baggrund af det indsendte evalueringsforslag fra Aarhus Universitets Hospital (AUH) på vegne af Region Midtjylland. AUH modtog herefter evalueringsdesignet, som protokol for ansøgningen. Nærværende evalueringsrapport tager udgangspunkt i ansøgning fra AUH, som blev modtaget den 13. november 2024. Evalueringsrapporten har været i høring hos AUH, og partnerne har haft mulighed for at fremsende et høringssvar, inden Rådet træffer beslutning vedr. anbefaling.

Denne evalueringsrapport er udarbejdet i et samarbejde mellem fagudvalget vedrørende evaluering af endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer og Behandlingsrådets sekretariat. Fagudvalget består af fagspecifikke læger og andre, som har bidraget med afgørende viden som sygdom og behandling indenfor området. Fagudvalget har vurderet og analyseret sagens datagrundlag med fokus på at afdække de fire perspektiver. Sekretariatet har understøttet fagudvalget som proces og metodeansvarlig og har herudover bidraget med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer. Se fagudvalgets sammensætning på side 61. Kommissoriet for fagudvalget kan, sammen med de øvrige dokumenter, findes på Behandlingsrådets hjemmeside.

Vejledning

Evalueringen tager udgangspunkt i fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi. Belysning af perspektiverne er baseret på en gennemgang samt faglig vurdering af den nuværende tilgængelige evidens, samt indhentning af ny empiri, hvor det er relevant.

Fortrolighed

Eventuelle fortrolige oplysninger, givet af ansøger eller andre relevante parter, er i evalueringsrapporten blevet behandlet som fortrolige oplysninger af væsentlig betydning jf. Behandlingsrådets fortrolighedspolitik. Disse oplysninger, er overstreget i den offentlige version af indeværende evalueringsrapport.

Oplysninger om dokumentet

Godkendelsesdato:	Dokumentnummer:	Versionsnummer:
[d. måned år]	[Versionsnummer fra ESDH]	[Udgivelsesversionering, "1.0", "1.1"...]
Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.0	[d. måned år]	Godkendt af Behandlingsrådet

Sagsbehandling

Igangsættelse af evaluering	22/6-23
Fyldestgørende ansøgning modtaget	13/11-24
Rådets anbefaling	[d. måned år]
Ansøger	Aarhus Universitets Hospital (AUH) på vegne af Region Midtjylland
Fagudvalg	Fagudvalget vedr. evaluering af endovaskulær behandling af abdominale aortaanuerismer

Indhold

1	Begreber og forkortelser	6
2	Rapportresumé	7
3	Baggrund.....	10
3.1	Aortaaneurismer	10
3.2	Behandling af AAA	10
3.3	Nuværende klinisk praksis.....	11
4	Rammer for evalueringen	12
4.1	Evalueringsspørgsmål og PICO	12
5	Litteratursøgning.....	15
5.1	Øvrige kilder.....	15
6	Klinisk effekt og sikkerhed.....	17
6.1	Datagrundlag og analyse.....	17
6.2	Resultatgennemgang	24
6.3	Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet	49
6.4	Fagudvalgets samlede vurdering	60
7	Patientperspektivet	61
7.1	Datagrundlag og analyse.....	61
7.2	Resultatgennemgang	64
7.3	Fagudvalgets samlede vurdering	68
8	Organisatoriske implikationer.....	69
8.1	Datagrundlag og analyse.....	70
8.2	Resultatgennemgang	75
8.3	Fagudvalgets samlede vurdering	80
9	Sundhedsøkonomi	81
9.1	Datagrundlag og analyse.....	81
9.2	Sundhedsøkonomisk analyse og model.....	81
9.3	Effekt.....	87
9.4	Omkostningselementer	89
9.5	Følsomhedsanalyser	97
9.6	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse.....	99
9.7	Resultater	100
9.8	Budgetkonsekvensanalyse og model	108
9.9	Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts samlede vurdering	113
10	Referencer	114
11	Fagudvalgets sammensætning.....	119

12	Bilag.....	120
12.1	Søgestrengene	120
12.2	Ekskluderede udtalelser til belysning af patientpræferencer.....	132

1 Begreber og forkortelser

AAA	Abdominal aorta aneurisme
CEA	<i>Cost-effectiveness analyse</i>
CUA	<i>Cost-utility analyse</i>
EVAR	Endovaskulær aortisk reparation (<i>Endovascular Aortic Repair</i>)
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR	Hazard ratio
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
OSR	Åben kirurgi (<i>Open Surgical Repair</i>)
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PSA	Probabilistisk følsomhedsanalyse
RR	Relativ risiko
RD	Risiko difference
QALY	Kvalitetsjusterede leveår (<i>Quality-adjusted-life-years</i>)

2

Rapportresumé

Rapportresuméet indeholder en præsentation af de væsentligste resultater fra evalueringsrapporten vedrørende endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer uden ruptur. Disse resultater er fordelt på fire perspektiver: Klinisk effekt og sikkerhed, Patientperspektivet, Organisatoriske implikationer og Sundhedsøkonomi, og de udgør tilsammen beslutningsgrundlaget for besvarelse af evalueringsspørgsmålet, som fremgår herunder.

Evalueringsspørgsmål

Bør EVAR tilbydes som førstevalg fremfor åben kirurgi til patienter med abdominale aortaaneurismer uden ruptur som er egnet til behandling?

Tabel 1 – Oversigt over resultater

Klinisk effekt og sikkerhed	Fagudvalget bemærker at effekten af EVAR sammenlignet med åben kirurgi, for mange effektmål bedst belyses gennem de randomiserede forsøg der er inkluderet i evalueringen. For visse effektmål findes observationelle studier hvortil risikoen for bias er moderat, og som kan supplere resultaterne fra RCT-studierne. I ovenstående afsnit er det belyst at EVAR medfører en klinisk relevant reduktion i patienternes mortalitet på kort sigt, og at effekten af EVAR er ækvivalent med åben kirurgi efter længere tid, dog er evidensen for langtidsmortalitet mere usikkert. Tiltroen til evidensen bag disse konklusioner er hhv. 'moderat' og 'lav' til 'meget lav' jf. GRADE. Ligeledes blev der ikke fundet en forskel i effekten mellem EVAR og åben kirurgi for effektmålet 'livskvalitet' målt med EQ-5D-3L, og tiltroen hertil var 'moderat'. Evalueringen viste at EVAR sandsynligvis medfører en reduktion i patienternes indlæggelsestid på omkring 5 dage (GRADE: Høj). For effektmålet 'myokardieinfarkt' viste evidensen at EVAR potentielt kunne medføre en reduktion i patienternes risiko for at opleve myokardieinfarkt, men tiltroen hertil er 'meget lav'. Effektmålet 'uønskede hændelser' blev besvaret med belysningen af effekten for specifikke eksempler herpå. Generelt blev der ikke fundet en klinisk relevant forskel i effekten af EVAR for disse hændelser, med undtagelse af hændelsen 'iskæmi i underekstremiteterne', hvor evidensen viser at EVAR muligvis medfører en stigning i risikoen. Tiltroen til evidensen for de 'uønskede hændelse' varierede fra 'lav' til 'moderat' jf. GRADE, og hændelsen 'cancer' kunne ikke belyses. Til sidst viste evalueringen en klinisk relevant forskel i risikoen for at skulle have en re-intervention, i favør af åben kirurgi. Fagudvalget vurderer, ud fra et samlet billede af EVAR's kliniske effekt og sikkerhed, sammenlignet med åben kirurgi, at EVAR kan anses som værende ligeværdig med åben kirurgi.
Patientperspektivet	Fagudvalget vurderer at den eksisterende evidens ikke giver indsigt i, hvilke præferencer patienter har for behandling med enten EVAR eller

OSR. Samlet set er den anvendte evidens til belysning af patientperspektivet af begrænset kvalitet, med undtagelse af enkelte eksempler. Derudover påpeger fagudvalget, at ansøger bør have aflæst data fra "LPR Karbasen" til belysning af forskellighed i fordelingen mellem EVAR og OSR på tværs af landet.

Fagudvalget understreger kraftigt, at interviewdata fra en begrænset og selekteret gruppe af klinikere ikke kan bruges til belysning af patienters præferencer for behandling.

Fagudvalgets samlet vurdering for belysningen af patientperspektivet er, at der ikke entydigt kan peges på en præference blandt patienter for behandling med enten EVAR eller OSR, når der tages udgangspunkt i den tilgængelig evidens på tidspunktet for nærværende evaluering.

Fagudvalget kan ikke udelukke, at der forekommer en ulighed for behandlingstilbuddene i Danmark. De præcise årsager til uligheden kan på nuværende tidspunkt ikke entydigt defineres ud fra den eksisterende litteratur eller viden.

Organisatoriske implikationer

Fagudvalget vurderer, at udtalelser fra det gennemførte interview, som i høj grad er anvendt til belysning af flere temaer under perspektivet organisatoriske implikationer, er forbundet med en stor grad af mistillid. Dette er med udgangspunkt i ansøgers manglende redegørelse for rekruttering af informanter og repræsentativitet, hvad angår antallet af adspurgte informanter. Med disse forhold in mente, kan fagudvalget ikke afvise at udtalelserne kan være politiseret og forbundet med en grad af bias, hvilket medvirker til begrænset anvendelse i nærværende evaluering.

Fagudvalget anerkender at øget brug af enten EVAR eller OSR, som følge af en anbefaling fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, har en betydning for oplæring af nye kirurger og kompetenceforydning blandt de kirurger, som allerede foretager behandlingerne. Fagudvalget bemærker, at dette er forventeligt og en præmis for udviklingen og øget ibrugtagning af visse typer af behandlinger.

Fagudvalget bemærker, at der i øjeblikket tilbydes EVAR på fem ud af syv afdelinger i Danmark. Dette er udtryk for en eksisterende kapacitet og kompetence til at yde behandling med EVAR, og såfremt EVAR skal være tilgængelige på alle syv afdelinger i Danmark, som har den nødvendige kompetence, er dette et spørgsmål om politisk vilje. Fagudvalget vurderer, at en øget centralisering af EVAR på et udvalgt antal af afdelinger, vil kunne påvirke patienters præference. Fagudvalget vurderer, at en øget centralisering kan medvirke til øget ulighed og reduceret tilgængelighed for relevante patienter.

Sundhedsøkonomi

Evalueringen af sundhedsøkonomi vedrører anvendelsen af behandlingsalternativerne, EVAR eller OSR, til behandling af egnede patienter med AAA uden ruptur. Evalueringen beror på analyser udarbejdet med formålet at belyse de sundhedsøkonomiske aspekter ved anvendelse af hhv. EVAR og OSR, herunder en cost-utility analyse, en omkostningseffektivitetsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse.

Hovedanalysen viser, i base-case scenariet for både cost-utility analysen og omkostningseffektivitetsanalysen, at EVAR medfører en gennemsnitlig meromkostning over en livstidshorisont på DKK 36.145,37 pr. patient. Cost-utility analysen viser desuden, at EVAR er forbundet med en QALY på -0,0965. Det skal dog understreges, at der ikke er fundet nogen klinisk relevant forskel i dette effektmål. Omkostningseffektivitetsanalysen, med tilsvarende livstidshorisont, viser, at EVAR er forbundet med en stigning på 0,2 leveår pr. patient.

Fagudvalget fremhæver vigtigheden af følsomhedsanalyserne, da de indebærer betydelig usikkerhed. Resultaterne heraf indikerer, at parametrene indlæggelsestid og 30-dages mortalitet har en væsentlig betydning for resultatet. Med udgangspunkt i PSA'en for CUA'en, viser størstedelen af simulationerne, at EVAR medfører flere omkostninger og ringere effekt end OSR (ca. 65%). Hvorimod PSA'en for CEA'en viser 79% af simulationerne, at EVAR er forbundet med flere omkostninger og bedre effekt sammenlignet med OSR. Fagudvalget udstreger dog, at sandsynligheden for, at EVAR er omkostningseffektiv, ikke overstiger 70 % – uanset betalingsvilligheden.

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut estimerer, at anvendelse af EVAR efter en femårig periode vil summere til en budgetkonsekvens på ca. DKK 4.8 mio. Fagudvalget påpeger, at en anbefaling af enten EVAR eller OSR vil påvirke ressourceforbruget forskelligt. Hvis EVAR anbefales som førstevalg, kan det øge ventetiden på røntgenundersøgelser, da behandlingen kræver flere CT-scanninger. Omvendt vil en anbefaling af OSR som førstevalg påvirke kapaciteten på sengeafsnit, da denne behandling medfører længere indlæggelsestid.

Fagudvalget påpeger, at usikkerheden ikke kun knytter sig til inputparametrene, men også til den anvendte metode. På baggrund af denne betydelige usikkerhed i de sundhedsøkonomiske analyser, vurderer fagudvalget, at OSR og EVAR kan betragtes som ligeværdige behandlingsmetoder. En samlet vurdering af både Klinisk effekt og sikkerhed samt sundhedsøkonomi kan dermed give en mere nuanceret indsigt og vejledende anbefaling.

3 Baggrund

3.1 Aortaaneurismer

Legemspulsåren (aorta) bringer blod fra hjertet, og ud i kroppens organer og ekstremiteter. Er diameteren på aorta større end 3 cm i diameter defineres det som et aneurisme, på dansk kaldet udvidelse af legemspulsåren [1]. Aortaaneurismer omtales efter deres lokation, der skelnes bl.a. mellem abdominale og torakale aortaaneurismer. Nærværende evaluering omhandler udelukkende aortaaneurismer placeret abdominalt uden ruptur og med god afstand til pulsårene til nyrene. Denne type aneurismer er den hyppigst forekommende og derfor også den der behandles flest af i Danmark.

Abdominale aortaaneurismer (AAA) bliver typisk diagnosticeret ved en ultralydsundersøgelse eller CT-scanning, og opdages ofte tilfældigt i forbindelse med anden sygdom [2]. Tal fra esundhed.dk viser, at i 2022 blev ca. 5000 patienter diagnosticeret med et abdominal aortaaneurisme uden ruptur (ICD-10: D1714) [3]. Prævalensen af AAA stiger med alderen og der er en klar overvægt af forekomst hos mænd. I en netop offentliggjort screeningsundersøgelse fra Viborg finder man en prævalens blandt de screenede 67-årige mænd på 1,9% [4].

Hos en andel af de diagnosticerede patienter er behandling ikke indikeret (se afsnit 3.2), og tal fra RKKPs karbase viser, at 484 patienter modtog kirurgisk behandling i 2022 [5].

Et AAA udvikler sig typisk langsomt over flere år og er ofte asymptomatisk. Tilstanden berører oftere mænd end kvinder, og omkring 80% af de diagnosticerede er mænd [2,6]. I tilfælde af et uopdaget AAA, kan det første symptom være ruptur eller symptomer herpå. En ruptur af et aortaaneurisme er en alvorlig og livstruende tilstand medførende massive indre blødninger, som oftest er fatale. Ved ruptur er dødeligheden omkring 85% [2]. Selv hvis korrekt kirurgisk behandling opstartes, er dødeligheden mindst 30% og endnu højere jo ældre man er. Dette modsvarer en meget lav dødelighed på mellem 1-3% ved en planlagt kirurgisk behandling [5].

3.2 Behandling af AAA

Formålet med behandling af AAA er at forhindre ruptur af aneurismet og dermed død. Den nuværende kliniske praksis består i, at kun patienter med en AAA der er større end 5 cm for kvinder, og 5,5 cm for mænd, henvises til kirurgisk behandling [2]. Samtidig forudsættes det, at patienten er egnet til at gennemgå et kirurgisk indgreb og ikke har svær komorbiditet og/eller en vurderet restlevetid under 3 år [2]. Vurdering af egnethed til et kirurgisk indgreb, foretages af karkirurgiske speciallæger i samråd med patienten og evt. andre faggrupper som f.eks. anæstesi- og hjertelæger.

Patienter med AAA under 5 cm behandles normalvis ikke, eftersom risikoen for ruptur er meget lille. Disse patienter kontrolleres i stedet med ultralyd eller CT-scanning afhængigt af størrelsen på aneurismet [1].

Hvis man vælger at tilbyde behandling, er der to forskellige kirurgiske muligheder, enten behandles endovaskulært med stent eller med et åbent kirurgisk indgreb. Alle patienter med AAA skal, uanset størrelse eller om de er egnet til kirurgisk behandling eller ej - tilbydes standard medicinsk behandling jf. internationale guidelines. Denne behandling har primært til formål at behandle sygdomme der typisk er associeret til AAA som f.eks. forhøjet blodtryk og forhøjet kolesterol. Der findes ingen medicinsk behandling der med sikkerhed kan forhindre at et AAA vokser eller rumperer [7].

3.2.1 EVAR

Endovaskulær behandling af AAA (EVAR) er et minimalt invasivt kirurgisk indgreb, hvor et implantat indsættes i aorta, hvorved der dannes en indvendig "foring" af legemspulsåren så man undgår ruptur af aneurismet. Der foretages typisk kun mindre indstik i begge lyskepulsåre og indgrebet kan foretages i lokalbedøvelse. Stenten placeres korrekt ved brug af røntgenbilleder med kontrast (angiografi) eller ved brug af ultralyd [7]. Efter indsættelse af stenten lukkes snittet i lysken, og proceduren er forbi. Patienten er indlagt i 1-2 dage efter proceduren [8,9].

Patientens anatomi kan være årsag til, at stenten ikke kan indsættes og fastsættes korrekt. Derfor kan behandlingen ikke tilbydes til alle patienter med AAA [2]. Der kan konstateres lækage (endoleaks), og i nogle tilfælde kan dette nødvendiggøre yderligere behandling. Risikoen for endoleaks, nødvendiggør, at nogle patienter går til livslang årlig kontrol [2].

Ifølge tal fra RKKP's karbase, blev der i 2022 udført 279 elektive EVAR-indgreb nationalt [5]. RKKP rapporterer at årsrapporten har en dækningsgrad på 84,2%. Dækningsgraden er defineret som andelen af kirurgiske indgreb der er indberettet til landspatientregistret (LPR), der også findes i karbasen [5].

3.2.2 Åben kirurgi

Et muligt alternativ til den endovaskulære behandling af AAA, er åben kirurgi. Ved åben kirurgi (OSR) indsættes en karprotese som erstatning for den udposede del af aorta. Indgrebet består i et kirurgisk snit i abdomen, således at aorta blotlægges, hvorefter protesens ender fastsyses til aorta. Indgrebet er invasivt, og patienten er derfor typisk også indlagt i en uge i forbindelse med operationen [8,9]. Efter udskrivelsen skal patienten til kontrol en til to gange indenfor det første år, hvorefter forløbet afsluttes [2]. Jf. årsrapporten fra RKKP's karbase blev der i 2022 udført 205 åbne kirurgiske indgreb i Danmark [5].

3.3 Nuværende klinisk praksis

Behandling af AAA håndteres på de karkirurgiske afdelinger. Som beskrevet i afsnit 3.2 findes der på nuværende tidspunkt flere forskellige metoder til at behandle AAA. Valget mellem disse er præget af mange faktorer, herunder patientens anatomi, alder og komorbiditeter.

Ifølge årsrapporten 2022 fra RKKP, er der stor regionale forskelle på i hvor høj grad patienter med AAA behandles med EVAR eller åben kirurgi [5]. Der findes på nuværende tidspunkt ikke danske lægefaglige retningslinjer for valg af behandling af AAA, men Dansk Karkirurgisk Selskab har tilsluttet sig anbefalinger fra *European Society for Vascular Surgery* (ESVS) [10]. På baggrund af den kliniske evidens anbefaler ESVS at patienter med en lang forventet restlevetid behandles med åben kirurgi samt at patienter med en rimelig forventet restlevetid og en passende anatomi, behandles med EVAR. ESVS anbefaler desuden at patienter der har en kort restlevetid ikke behandles kirurgisk [7].

4 Rammer for evalueringen

Rammerne for evalueringen har til formål at afgrænse evalueringen vedrørende endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer og er udarbejdet på baggrund af det godkendte evalueringsforslag. I nedenstående afsnit fremgår evalueringsspørgsmålet og den tilhørende PICO samt en uddybning af de til- og fravalg, der er taget i forbindelse med afgrænsningen af evalueringen.

4.1 Evalueringspørgsmål og PICO

Evalueringspørgsmål 1

Bør EVAR tilbydes som førstevalg fremfor åben kirurgi til patienter med abdominale aortaaneurismer uden ruptur som er egnet til behandling?

Med evalueringsspørgsmålet vurderer fagudvalget, at evalueringen vedrørende endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer bedst understøttes af den PICO, der er angivet i Tabel 1. PICO indeholder en beskrivelse af population, intervention, komparator, klinisk effekt- og sikkerhedsmål, samt hvilken setting, som analysespørgsmålet skal besvares i henhold til. For hvert klinisk effekt- og sikkerhedsmål har fagudvalget rangeret vigtigheden, angivet den ønskede måleenhed og fastsat den mindste klinisk relevant forskel (MKRF), som er et udtryk for den absolutte forskel i effekt, som fagudvalget vurderer, har betydning for patientgruppen, og som i klinisk praksis er afgørende for, om EVAR bør anbefales. I afsnit 3 argumenterer fagudvalget for valgene heraf.

Tabel 2 - Specifikationer for PICO

PICO	Specifikation
Population:	Patienter med bekræftede asymptomatiske infrarenale abdominale aortaaneurismer uden ruptur, hvor aneurismet er 5,5 cm hos mænd og 5 cm hos kvinder, samt hvor patienten har en forventet restlevetid på mindst 3 år. Yderligere bør patienter vurderes egnet til at undergå behandling, og fagudvalget bemærker at dette beror på en individuel vurdering. Vurdering bør tage udgangspunkt i patientens komorbiditet, fysisk/kognitivt funktionsniveau, alder, anatomi med mere, samt stemme overens med gældende europæiske retningslinjer [7]. Følgende patientgrupper ekskluderes fra evalueringen: - Patienter med juxtarenale, pararenale og supraviscirale aneurismer - Patienter med erkendt aortikal bindevævssygdom - Patienter med mistanke om, eller bekræftet infektion i aortaaneurismet - Patienter med symptomatisk AAA.
Intervention:	Standard EVAR foretaget efter producentens anbefalinger (instructions for use)

Komparator:	Åben kirurgi	
Effektmål (vigtighed)	Måleenhed¹	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (Mortalitet) (kritisk)	Forskel i median overlevelse (overall survival)	3 måneder
	Forskel i overlevelseshastighed op til 90 dage	2 %-point
	Forskel i overlevelseshastighed op til 15 år	2 %-point
Helbredsrelateret livskvalitet (kritisk)	Gennemsnitlig ændring i patientoplevelt livskvalitet målt med EQ-5D	0,05 point
Length of stay (indlæggelsestid) (vigtigt)	Forskel i median indlæggelsestid	2 dage
Myokardieinfarkt (vigtigt)	Andel patienter der oplever myokardieinfarkt	2 %-point
Non-fatal stroke (vigtigt)	Andel patienter der oplever non-fatal stroke	2 %-point
Uønskede hændelser (vigtigt)	Andel patienter der oplever uønskede hændelser ²	3 %-point
Re-interventionsrate (vigtigt)	Andelen af patienter der undergår en re-intervention op til 8 år	2 %-point

4.1.1 Særlige afgrænsninger

Følgende særlige afgrænsninger blev fastsat af fagudvalget i forbindelse med evalueringsdesignet.

¹ Hvis ikke måleenhed specificerer en ønsket opfølgningstid, bør effektmålet opgøres efter længst mulig opfølgningstid.

² I evalueringsdesignet gav fagudvalget følgende eksempler på uønskede hændelser: sårkomplikationer, iskæmi i underekstremiteterne, nyreinsufficiens/dialyse, seksuel dysfunktion, tarmiskæmi, proteseinfektion og cancer.

Population

Denne evaluering er afgrænset til patienter med abdominale aortaaneurismer (AAA) uden ruptur, og forholder sig således ikke til behandlingen af aneurismer med ruptur.

Intervention

Evalueringen tager udgangspunkt i endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer som procedure, og ikke til de specifikke stents som benyttes til indgrebet. Denne procedure omtales fremadrettet som EVAR. Ligeledes omhandler denne evaluering kun 'simple' aortaaneurismer, og evalueringen forholder sig således ikke til behandling af aneurismer som er anatomisk komplekse, og som nødvendiggør brugen af f.eks. forgrenede stents (BEVAR/FEVAR).

Komparator

I evalueringen sammenlignes EVAR udelukkende med åben kirurgi. Evalueringsforslaget beskæftiger sig dels med om EVAR som bør være førstelinje behandling sammenlignet med åben kirurgi, og dels med hvorvidt nogle patienter med abdominale aortaaneurismer behandles uden at få gavn af dette. Sidstnævnte er specifikt gældende for patienter, hvor det vurderes at disse ikke er egnede til åben kirurgi, og hvor EVAR derfor er den eneste eksisterende behandlingsmulighed. Fagudvalget har kendskab til ét RCT-studie, der undersøger effektforskelle mellem EVAR og ingen behandling i disse patienter. Grundet studiets alder, udviklingen af EVAR-behandling de seneste år, samt at ingen anden evidens eksisterer, har fagudvalget vurderet at denne problemstilling ikke kan behandles i indeværende evaluering af EVAR.

5

Litteratursøgning

Som led i udarbejdelsen af evalueringsdesignet, foretog sekretariatet, i samarbejde med fagudvalget, en systematisk litteratursøgning, der havde til formål at identificere eksisterende publiceret litteratur, der belyser den undersøgte sundhedsteknologi inden for de fire perspektiver, herunder klinisk effekt og sikkerhed, patientperspektivet, organisatoriske implikationer og sundhedsøkonomi.

Jævnfør Behandlingsrådets metodevejledning for evaluering af sundhedsteknologi, foretages den systematiske litteratursøgning i tre trin. Først søges der efter eksisterende HTA-rapporter. Som det fremgår af evalueringsdesignet, er der identificeret en HTA-rapport udarbejdet af NICE (*National Institute of Care and Health Excellence*) [11]. Fagudvalget vurderede i den forbindelse, at søgningen efter systematiske oversigtsartikler samt primærlitteratur, kunne udføres med udgangspunkt i søgningen foretaget af NICE. Ydermere havde fagudvalget kendskab til en eksisterende europæisk retningslinje fra *European Society for Vascular Surgery* (ESVS) [7]. Begge disse kilder indeholder relevant primær litteratur, og disse artikler blev vedlagt resultat af den systematiske søgning, ud fra et forsigtighedsprincip.

Resultatet af søgninger er leveret opdelt på de fire perspektiver. For sundhedsøkonomi er dette gjort ved brug af et valideret filter udarbejdet af CADTH [12,13]. For de resterende perspektiver er der tilføjet søgeblokke, som er udarbejdet på baggrund af validerede og ikke-validerede filtre (se søgestrengene i afsnit 12.1.1).

Kommentering på ansøgers selektion af litteratur fra søgningerne fremgår af de respektive perspektiver.

5.1 Øvrige kilder

Foruden den publicerede litteratur, der er identificeret gennem de systematiske litteratursøgninger, anvender ansøger ligeledes udtalelser fra et interview som er udført af ansøger i forbindelse med evalueringen. Interviewet er af klinikere fra de fem universitetshospitaler i Danmark, og er benyttet i Patientperspektivet samt i perspektivet Organisatoriske implikationer. Interviewet er nærmere beskrevet i disse perspektiver.

Fagudvalgets vurdering af selektion af studier:

Ansøgers selektion af studier fra de(n) systematiske litteratursøgning(er) varierer på tværs af perspektiverne, da antallet af hits i søgningerne ligeledes varierer. Fælles for perspektiverne er at ansøger benytter sig af et yderligere inklusionskriterie end hvad fagudvalget har fastsat i evalueringsdesignet. Ansøger ekskluderer observationelle studier der er mere end 15 år gamle. Ansøger argumenterer for dette kriterie med at de stents der benyttes til EVAR har udviklet sig over tid, hvorfor litteratur af ældre dato ikke kan generaliseres til den nuværende intervention.

Fagudvalget vurderer, at ansøgers argumentation for det yderlige inklusionskriterie er fornuftig, og at ansøgers selektion af studier kan accepteres.

6

Klinisk effekt og sikkerhed

6.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed er baseret på de litteratursøgninger, som præsenteres i det følgende afsnit. I afsnittet præsenteres ansøgers inkluderede studier, samt hvordan data er behandlet og analyseret.

6.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

I forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsdesignet vurderede fagudvalget, at der ikke fandtes eksisterende HTA-rapporter eller kliniske retningslinjer der helt eller delvist kunne belyse perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed. Jævnfør Behandlingsrådets metodevejledning for evaluering af sundhedsteknologi, blev der herefter udført systematiske søgninger efter hhv. systematiske oversigtsartikler og primærlitteratur.

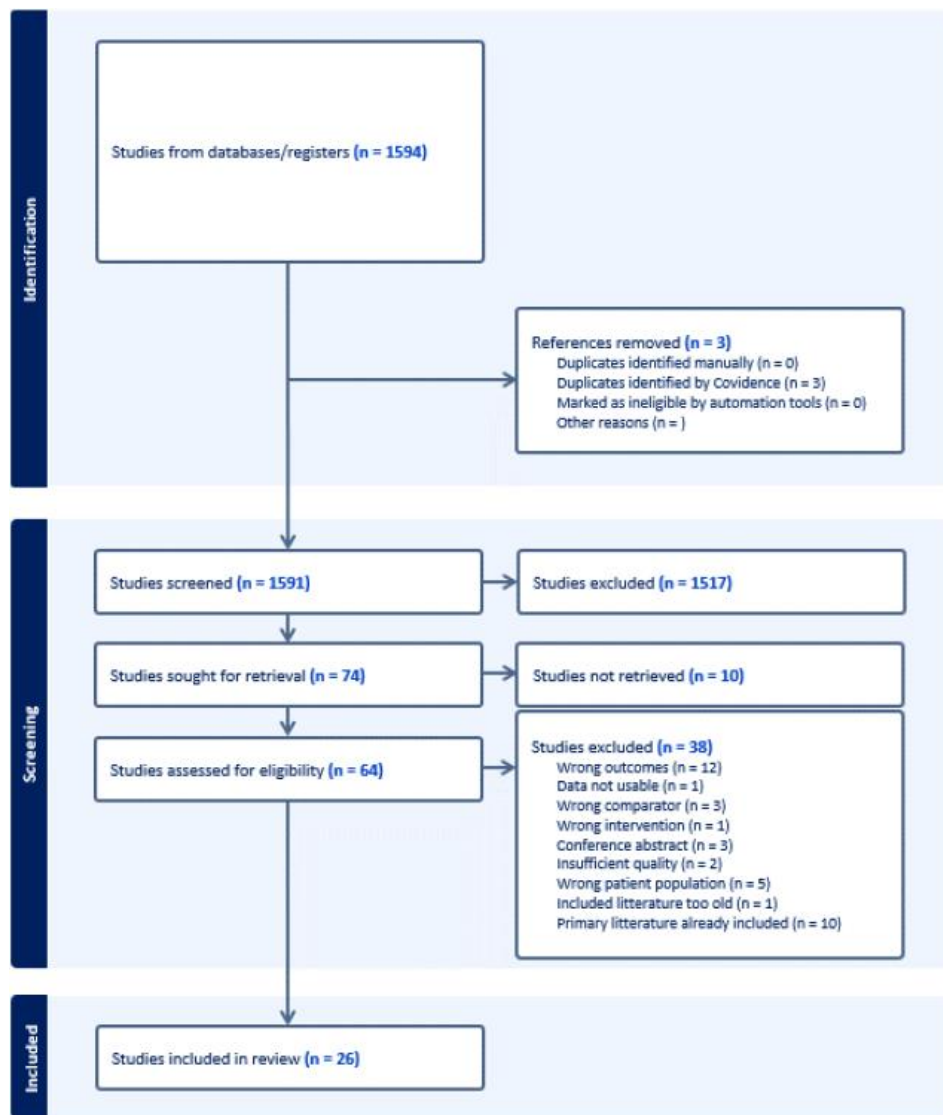
Grundet mange søgeresultater på dette perspektiv, lagde sekretariatet op til at screeningen af litteraturen kunne foregå i adskilte stadier. Først skulle ansøger screene de fundne systematiske oversigtsartikler, med henblik på om én eller flere af disse belyste effektmålene, som fremgår af Tabel 2. Dette blev gjort med henblik på at drage nytte af disses systematiske søgninger og selektion af relevante studier, sådan at disse blot kunne opdateres, og mængden af evidens der skulle screenes kunne reduceres markant.

Ansøger beskriver deres håndtering af selekterede oversigtsartikler således:

"Efter at have færdiggjort screening af systematiske reviews mente vi, at antallet af effektmål og en uens rapportering af disse gjorde det besværligt at vælge ét eller flere reviews, der kunne sikre suf-ficient udtræk af data uden større risiko for at mangle effektmål. Her var der særligt fokus på rap-portering af de effektmål, der relaterede sig til uønskede hændelser. Af denne årsag besluttede vi i stedet at screene den primærlitteratur, der var anvendt i de systematiske reviews. I alt udgjorde dette 82 studier, der blev tilføjet til en senere screening. En liste over disse kan findes i bilag 12.1.1.4. Den eneste undtagelse til dette var to meta-analyser af data fra de randomiserede, kon-trollerede forsøg. Disse blev inkluderet for at kunne rapportere på forventet mortalitet."

Ansøgningens side 9

Der henvises yderligere til ansøgers PRISMA-diagram for selektion af systematiske oversigtsartikler, som fremgår af Figur 1.



Figur 1 – PRISMA-diagram der beskriver ansøger selektion af systematiske oversigtsartikler til ansøgningen.

På baggrund af ovenstående udarbejdede sekretariatet en søgning efter primærlitteratur fra 2019 og frem. Ydermere gav ansøger udtryk for at de inkluderede systematiske oversigtsartikler ikke dækkede komplikationen 'cancer'. Der blev identificeret oversigtsartikler som dækkede komplikationer såsom iskæmi i underekstremiteterne samt i tarmene, hvor der ligeledes blev udarbejdet opdaterede søgninger, specifikt efter disse. Ansøger beskriver sin håndtering af disse søgninger således:

"Efter at have screenet systematiske reviews leverede Behandlingsrådet en ny række søgninger, der var begrænset fra 2019 indtil februar 2024. AUH blev præsenteret for resultaterne i tre sepa-rate søgninger fordelt på hhv. 840, 602 og 5708 studier. De to mindre søgninger på 840 og 602 studier havde en størrelse, hvor det var ressource-mæssigt muligt for AUH at screene hver enkelt artikel for sig, hvorfor dette blev gjort i Covidence. PRISMA flowdiagrammer for disse to søgninger kan ses i bilag 12.1.1.6 og 12.1.1.9. Screening af studier i den store søgning blev foretaget i End-Note 21, da der her er mulighed for at ekskludere i bulk. Studier blev ekskluderet først på baggrund af tekstindhold i titlerne og efterfølgende på abstract. I tilfælde, hvor der var flere end 20 resultater i forbindelse med en bulk-screening lavede AUH en stikprøve-kontrol på 4 af studierne for at se, om søgetermen var for bred til. I forbindelse med screeningen var der ikke tilfælde, hvor relevante stu-dier var inkluderet i en bulk-

screening. En liste over termene, der blev anvendt til bulk-screening kan ses i bilag 12.1.1.13.”

Ansøgningens side 9-10

For yderligere beskrivelse af termene der er anvendt i bulk-screeningen, henviser fagudvalget til ansøgningens afsnit 12.1.1.13. Fagudvalget bemærker dog, at termet 'cancer' indgår som term. Kræft er, i evalueringsdesignet, givet som et eksempel på hvad der menes med komplikationer. Dog er der efterfølgende udført en systematisk litteratursøgning specifikt efter studier som belyser effekten af EVAR på efterfølgende cancer, hvorfor risiko for uberettiget eksklusioner anses som værende minimal. Screeningen af studier vedrørende 'cancer' er beskrevet i PRISMA-diagrammet i ansøgningens afsnit 12.1.1.6, og resultere i inklusionen af to studier. Ligeledes er screening af studier der belyser iskæmier mm. beskrevet i PRISMA-diagrammet i ansøgningens afsnit 12.1.1.9, og resultere i inklusionen af 5 studier.

Både studier der resulterer fra 'cancer' screeningen, samt screeningen af studier vedrørende 'iskæmier', bliver screenet på fuldtekst niveau, sammen med primærlitteraturen fra de inkluderede systematiske oversigtsartikler, samt den opdaterede søgning efter primærlitteratur, fra 2019 og frem, som det fremgår nedenfor:

”Efter screening på titel og abstract blev studierne fulltext-screenet sammen med primærlitteraturen fra den oprindelige søgning. Sammen med resultaterne fra de to mindre søgninger betød det at i alt 31 studier blev inkluderet i afsnittet. For at reducere risikoen for at relevante studier var blevet frasorteret blev de 31 studier præsenteret for den karkirurgiske overlæge, der har været intern re-fERENCE på ansøgningen. Et samlet PRISMA flowdiagram, der også viser processen kan ses i bilag 12.1.1.12.”

Ansøgningens s. 10

For dette perspektiv er der således udarbejdet 4 systematiske litteratursøgninger i følgende rækkefølge:

1. Søgning efter relevante systematiske oversigtsartikler
2. Opdateret søgning efter primærlitteratur publiceret efter relevante systematiske oversigtsartikler (2019-)
3. Søgning efter 'cancer' uden tidsbegrænsning
4. Søgning efter 'infected graft' (2016-), 'iskæmi i underekstremiteterne' (2017-), og 'tarmiskæmi' (2017-)

Søgning 2, 3 og 4 er foretaget efter evalueringsdesignet er godkendt af Rådet, da disse var afhængige af valget af systematiske oversigter. Søgningen efter systematiske oversigtsartikler fremgår af evalueringsdesignets bilag 12.2.2, mens søgestrengene for søgning 2, 3 og 4 fremgår af afsnit 12.1.1 i denne rapport.

Ovenstående søgestrategi samt ansøger selektion af litteratur resulterer i inklusion af 30 artikler. Ansøger belyser flere opfølgningstider for flere af effektmålene, hvorfor fagudvalget har udvalgt de målemetoder og opfølgningstider som bedst er i overensstemmelse med evalueringsdesignet. I indeværende rapport benyttes 24 artikler, hvoraf 7 artikler rapporterer fund fra 4 randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), og 17 artikler beskriver observationelle studier.

Væsentlige karakteristika for de inkluderede RCT-studier fremgår af Tabel 3.

Tabel 3 – Væsentlige studiekarakteristika for studier der er brugt til besvarelse af perspektivet Klinisk effekt og sikkerhed.

Studie	Reference	Studiedesign	Brugt i effektmål	Opfølgningstid	N – EVAR/OSR
ACE	Becquemin et al., 2011 [14]	RCT	Mortalitet 30 dage, indlæggelsestid, sårkomplikationer	Median 3 år	150/149
DREAM	Blankensteijn et al., 2005 [15] De Bruin et al., 2016 [16] Prinssen et al., 2004 [17]	RCT	Mortalitet 30 dage, EQ-5D 2 år, indlæggelsestid, sårkomplikationer, re-interventionsrate 4-8 år	30 dage, 2 år, 5 år	173/178
EVAR-1	Greenhalgh et al., 2005 [18] Patel et al., 2018 [19]	RCT	Mortalitet 30 dage, EQ-5D 2 år, EQ-5D 10 år, re-interventionsrate 4-8 år	Gennemsnit 3,3 år	543/539
OVER	Lederle et al., 2009 [20]	RCT	Mortalitet 30 dage, EQ-5D 2 år,	2 år	444/437

Ansøger har ligeledes inkluderet flere observationelle studier. Fagudvalget har vurderet at for flere af studierne benytter ansøger resultater fra disse studier der er i kritisk risiko for bias, se afsnit 6.1.2. Af denne grund præsenteres karakteristika for observationelle studier, som ikke er behæftet med 'kritisk' risiko for bias i Tabel 4.

Tabel 4 – Væsentlige studiekarakteristika for observationelle studier, som ikke er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias.

Studie (ref)	Studiedesign	Metode	Brugt i effektmål	Opfølgningstid	N – EVAR/OSR
Eppe et al., 2023 [21]	Retrospektivt kohorte studie	Propensity-score matching pga.: køn, alder, historik af myokardieinfarkt, historik af stroke, historik af intracerebral blødning, historik af TIA, hypertension, dyslipidæmi, DM2, COPD, nyreinsufficiens, venstre hjerterstyg og perifer arteriesygdom.	Mortalitet >8 år Overlevelse >8år Indlæggelsestid Myokardieinfarkt 4-9 år Sårkomplikationer Amputation Akut nyreskade Tarm iskæmi	Gennemsnit 79 måneder (min 0 – max 107)	4886/4886
Ettengruber et al., 2022 [22]	Registerstudie	Cox regressionsmodel med kovariaterne cancer, køn, alder >70 år, myokardieinfarkt, stroke, intracerebral blødning, TIA, arteriel hypertension, dyslipidæmi, DM2, COPD, nyreinsufficiens,	Overlevelse >8 år ³	Op til 9 år	14218/4584
Huang et al., 2015 [23]	Registerstudie	Propensity-score matching pga.: køn, året hvor intervention er givet og SVS score.	Median overlevelse Mortalitet >8 år Overlevelse >8år Indlæggelsestid Iskæmi i underekstremiteterne	Median: 7,6 år (31 dage – 13,1 år)	558/558

³ Ettengruber et al., 2022 måler også effektmålene: Mortalitet >8år og incidensen af cancer. Resultater for disse effektmål er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias, hvorfor de ikke fremgår af denne rapport.

Tarmiskæmi					
Schermerhorn et al., 2015 [24]	Registerstudie	Propensity-score matching pga.: Året hvor intervention givet, køn, etnicitet, alder, indlæggelse, tidligere AA og komorbiditet.	Median overlevelse Mortalitet 30 dage Mortalitet >8 år Overlevelse >8år Indlæggelsestid Iskæmi i underekstremiteterne Amputation Akut nyreskade Tarm iskæmi	8 år	39966/39966
Sugimoto et al., 2017 [25]	Registerstudie	Propensity-score matching pga.: alder, køn, hyperten- sion, koronararteriesyg- dom, COPD, diabetes, stroke, malignitet, dialyse, ejection fraction, kreatinin og lungefunktion.	Mortalitet 30 dage, Prote- seinfektion, Reintervention 4-8 år	Gennemsnit: 42,5 måneder	157/157
Yei et al., 2022 [26]	Registerstudie	Propensity-score matching pga.: året hvor indgrebet er lavet, alder, køn, race, BMI, rygning, komorbiditeter, di- alyse, familiehistorik af AAA, tidligere koronarate- riel bypass eller perkutan koronar intervention, tidli- gere revaskularisering af underekstremiteterne, max aorta diameter, symptoma- tisk præsentation og pre- operative medicin.	Iskæmi i underekstremiteterne Reintervention 4-8 år	> 6 år	2842/2842

Fagudvalgets vurdering af litteraturscreening og inkluderede studier:

Fagudvalget bemærker at ovenstående afsnit indeholder det evidens som er afrapporteret i indeværende rapport. For mere information om studier der er afrapporteret af ansøger, henvises der til ansøgningen.

Fagudvalget vurderer, at selektionen af studier til brug i indeværende perspektiv, er acceptabel. Ydermere har fagudvalget ikke kendskab til yderligere litteratur, som er relevant at inkludere i indeværende evaluering, hvorfor det konkluderes at risikoen for at relevant evidens er uberettiget ekskluderet, er minimal.

6.1.2 Databehandling og analyse

I ansøgningen beskriver ansøger følgende om de metoder, der er brugt til at bestemme den komparative effekt mellem EVAR og åben kirurgi.

Den komparative analyse er primært udformet som meta-analyse. For meta-analyser baseret på RCT'er er der anvendt Mantel-Haenszel metode og til observationelle studier er der anvendt in-verse variance metode. Da der kan være betydelige forskelle i de inkluderede studier, er meta-analyserne lavet som random effect.

Data fra de bruin 2016 er aflæst fra kurver i artiklen (34). For at reducere risikoen for fejlaflæsning er der anvendt software, der typisk anvendes til at ekstrahere rådata fra publicerede Kaplan-Meier kurver (52). Softwaren tillader at aflæse (x, y) -koordinater mere præcist end ved visuel aflæsning (52). I aflæsningen af konfidensintervallerne er det antaget at disse var symmetriske omkring mean.

Hvor det var relevant, er der foretaget subgroup-analyse. Disse typisk i form af en eksklusion af de resultater, der kommer fra kohortestudier uden propensity-matching.

Alle meta-analyser er beregnet i R med softwarepakken meta (53,54).

Median survival er estimeret ud fra visuelle aflæsninger og er således ikke baseret på software. Dette skyldes primært manglende adgang til software, der kan aflæse alle typer af kurver, uanset skæring på den vertikale akse. En softwarebaseret aflæsning ville derfor ekskludere visse resultater uden hensyntagen til kvaliteten af disse. Som kompromis har vi derfor valgt en visuel aflæsning af kurverne, med de begrænsninger, der medfølger. I afsnittet om median survival er der rapporteret de aflæste værdier for de relevante studier.

Risikoforskellen for dikotome outcomes beregnet på baggrund af microsimulation, som beskrevet i Murad et al. (55). Som baseline risiko er anvendt risiko i OSR-armen af studierne. Denne risiko blev beregnet vha. af funktionen MetaProp i R (56). For dikotome outcomes, hvor forskellen er vist med HR er den absolutte risikoforskel beregnet på baggrund af vejledningen fra Tierney et. Al 2007 (57). Den absolutte risikoforskel viser altså relativt til, hvis patienterne var behandlet med OSR. Dette blev valgt, da det forventes, at en væsentligt større andel af de nuværende danske patienter 14

vil blive behandlet med OSR, hvis Behandlingsrådet vælger at anbefale OSR som førstelinjebe-handling.

Ansøgningens side 13

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse:

Fagudvalget bemærker at ansøgers brug af observationelle studier ofte ikke er hensigtsmæssig. Til forskel for randomiserede lodtrækningsforsøg, er observationelle studier generelt i højere risiko for bias grundet bias såsom *confounding* og selektionsbias. Sådanne bias kan minimeres ved at justere effektforskelle for bl.a. vigtige prognostiske faktorer. En sådan justering kan foretages på flere måder, og eksempler herpå kan være: matching, vægtning eller brug af regressionsmodeller. Cochrane samarbejdet anbefaler at der for observationelle studier tages udgangspunkt i justerede estimer [27]. I flere metaanalyser i ansøgningen fremgår antal hændelser og antal patienter, fra observationelle studier hvori der ikke er foretaget matching. I studier hvor der er foretaget matching er dette ikke nødvendigvis problematisk, mens dette er problematisk hvis studiet ikke matcher patienterne, da dette åbner for risiko for førnævnte bias. I forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsrapporten, har fagudvalget, i samarbejde med sekretariatet, vurderet risikoen for bias i de af-rapporterede resultater. Vurdering af resultater fra observationelle studier er foretaget med værktøjet *Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I).

I flere tilfælde indeholder ansøgningen resultater fra observationelle studier, som ikke er justeret for *confounding*, og som ikke forsøger at udtale sig om den kausale effekt af interventionen på det givne effektmål. Sådanne resultater vurderes at være i 'kritisk' risiko for bias jf. ROBINS-I-værktøjet, og anbefalingen fra bl.a. Cochrane samarbejdet, er at det pågældende resultat ikke bør bruges i evidenssyntese, ej heller i et beslutningsgrundlag [28,29]. På baggrund af dette har fagudvalget valgt, at resultater fra observationelle studier i 'kritisk' risiko for bias, eller metaanalyser af sådanne studier, ikke fremgår af denne rapport. Der henvises til afsnit 6.3.1.1, for det fulde resultat af ROBINS-I vurderingerne.

Fagudvalget bemærker, at ansøgers øvrige valgte metode til udarbejdelse af metaanalyser generelt er i overensstemmelse med Behandlingsrådets metodevejledningen for evaluering af sundhedsteknologi. Ansøgers brug af software til aflæsning af grafer vurderes ligeledes at være acceptabel.

6.2 Resultatgennemgang

I dette afsnit gennemgås ansøgningens resultater fra den komparative analyse. Ydermere forholder fagudvalget sig til resultaterne og deres relation til de prædefinerede mindste klinisk relevante forskelle (MKRF). Til sidst præsenteres den formelle vurdering af evidensens interne og eksterne kvalitet.

6.2.1 Samlet overlevelse (kritisk)

Af evalueringsdesignet fremgår det, at ansøger bør præsentere effektforskellene mellem EVAR og åben kirurgi fsaa angår patienternes overlevelse på tre måder:

1. Forskel i median overlevelsestid
2. Forskel i overlevelsesraten op til 90 dage
3. Forskel i overlevelsesraten op til 15 år

Fagudvalget har prædefineret at forskelle på hhv. 3 måneder, 2%-point og 2%-point anses som værende kliniske relevante ændringer i patienternes overlevelse. Af evalueringsdesignet fremgår det ligeledes, at ansøger kan vælge at belyse mortalitet i stedet for overlevelse, såfremt overlevelse ikke er afrapporteret i litteraturen, eller hvis dette kun er tilfældet i få studier.

Af ansøgningen fremgår både effektforskelle for overlevelse og mortalitet, hvorfor begge dele præsenteres i nedenstående afsnit. Ligeledes fremgår der også andre opfølgningstider i ansøgningen end hvad der er efterspurgt i evalueringsdesignet. Fagudvalget har udvalgt de estimer, det vurderes bedst belyser de opfølgningstider der er efterspurgt i evalueringsdesignet.

6.2.1.1 Forskel i median overlevelse

Ansøger præsenterer følgende resultater vedrørende forskellen i median overlevelse:

Fra i alt 5 artikler, bestående af i alt 9 studier var det muligt at aflæse median overlevelse (14,22,26,28,31). De aflæste værdier er listet i tabellen herunder. For 2 af artiklerne (Powel 2017 (28) og Schermerhorn 2015 (31)) var det dog ikke muligt at differentiere mellem kurverne, hvorfor estimatet er opgivet som ens.

Ansøgningens afsnit 6.2.4.2

Reference	Design	EVAR	OSR
Choi 2018 (14)	Observationelt	6,25 år	*
Huang 2015 (22)	Observationelt	7,5 år	10 år
Lieberg 2022 (26)	Observationelt	4,5 år	9 år
Powel 2017 (28)	Meta-analyse	8,9 år	8,9 år
Schermerhorn 2015 (31)	Observationelt	7,25 år	7,25 år

* >50% af populationen behandlet med OSR var stadig levende ved follow-up

Figur 2 – Resultater for forskellen i median overlevelsestid i den identificerede litteratur. Tabellen fremgår ligeledes af ansøgningens side 14.

Fagudvalgets vurdering af forskel i median overlevelse

Fagudvalget bemærker, at ansøger har besvaret effektmålet ved brug af en narrativ gennemgang af den identificeret litteratur, og at ovenstående forskelle i median overlevelse ikke fremgår med konfidensintervaller.

Studiet Powell et al. [30] foretager en metaanalyse af fire randomiserede forsøg (EVAR-1, OVER, DREAM, ACE) med adgang til individuelle patientdata, hvorved styrkerne ved randomisering bevarer. Studiet præsenterer overlevelseskurver på baggrund af alle patienter i de fire forsøg, og her kan der ikke ses en forskel i median overlevelse mellem EVAR og åben kirurgi. Dette understøttes af det relative mål på forskellen i overlevelse, HR 0,99 (95% KI 0,87; 1,13). Kvaliteten af Powell et al. vurderes at være høj, se afsnit 6.3.

Ydermere bemærker fagudvalget, at størstedelen af ovenstående studier benytter et observationelt design. Resultater fra studierne Lieberg et al. [31] og Choi et al. [32] er ikke justerede for eventuelle bias der hyppigt optræder i observationelle studier, såsom confounding. Studieresultaternes risiko for bias er formelt vurderet ved brug af værktøjet ROBINS-I og fagudvalget henviser til at studierne er fundet i 'kritisk' risiko for bias. Anbefalingen jf. Cochrane-samarbejdet og ROBINS-I-værktøjet, er at der ikke ligges yderligere vægt på resultater herfra [28,29].

Schermerhorn et al. [24] benytter metoden *propensity-score matching* på baggrund af patientkarakteristika såsom køn, etnicitet, alder, året hvor interventionen er foretaget, tidligere AA og komorbiditeter, se Tabel 4. I den matchede kohorte (N=79932) finder studiet ingen forskel i den mediane overlevelsestid. Schermerhorn et al. [24] er fundet i 'moderat' risiko for bias. Huang et al. [23] benytter samme metode, men matcher patienterne på patienternes alder, køn, interventions år, og komorbiditeter. Huang et al. finder at EVAR-patienter generelt er i højere risiko for at dø, og tilsvarende er den mediane overlevelsestid kortere end for gruppen der har fået åben kirurgi (7,5 år vs 10 år, N = 1116). Huang et al. er vurderet som værende i 'moderat' risiko for bias. Sekretariatet bemærker at effektforskellen ikke kan vurderes med GRADE-metodikken, men at observationelle studier starter som værende af 'lav' tiltro.

Fagudvalget ligger mest vægt på fundne fra Powell et al., da disse udspringer fra en metaanalyse af data fra omkring 2700 patienter fra randomiserede forsøg. Studierne hvor disse data stammer fra, er vurderet som værende i 'lav' risiko for bias. Det bemærkes ydermere, at resultatet fra det største observationelle studie Schermerhorn et al. understøtter resultatet i Powell et al., dog finder Huang et al. at EVAR er forbundet med kortere median overlevelsestid.

Fagudvalget konkluderer, på baggrund af ovenstående betragtninger, at EVAR højst sandsynligt ikke medfører en ændring i patienternes mediane overlevelsestid, sammenlignet med åben kirurgi.

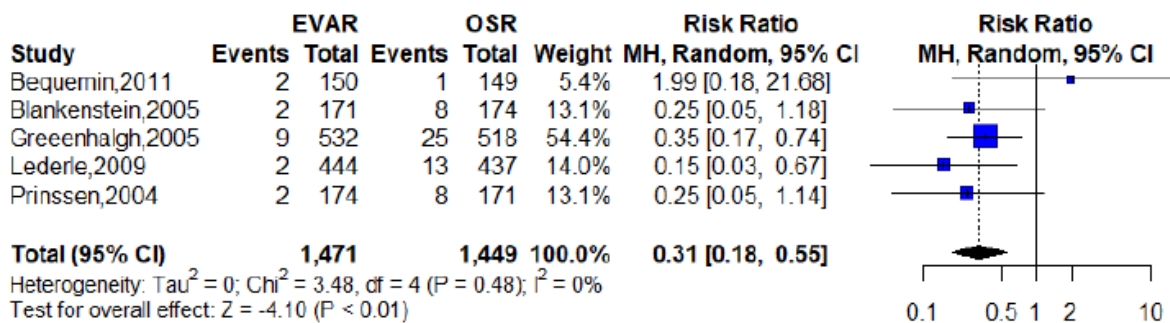
6.2.1.2 30-dages mortalitet

Som tidligere nævnt, blev ansøger ligeledes bedt om at opgøre effektforskelle i overlevelsesraten op til 90 dage. Af ansøgningen fremgår det, at ansøger i stedet har valg at opgøre 30-dages mortalitet, med følgende argumentation.

30-dages mortalitet blev rapporteret på tværs af 15 studier (10,9,11,13,14,36,19,21,23,24) (29,30,31,32,33) og var den type data, der blev rapporteret oftest i studierne relateret til korttidseffekterne af behandlingerne. Af denne årsag bliver dette mål anvendt i stedet for de 90 dages overlevelse, der står anført i evalueringsdesignet.

Jævnfør evalueringsdesignet var fagudvalget åbne for, at ansøger kunne opgøre mortalitet i stedet for overlevelse, hvis rapportering af dette var mest prævalent i litteraturen. Fagudvalget forholder sig således til resultaterne for 30-dages mortalitet nedenfor. I forbindelse med evalueringsrapporten har fagudvalget fastsat en mindst klinisk relevant forskel for dette effektmål, og anser en forskel på 2 %-point som værende klinisk relevant.

I overensstemmelse med evalueringsdesignet har ansøger identificeret randomiserede, såvel som observationelle studier der belyser 30-dages mortaliteten. Meta-analysen af de randomiserede forsøg fremgår af Figur 3.



Figur 3 – Ansøgers metaanalyse af 30-dages mortalitet målt i RCT'er.

Metaanalysen resulterer i en relativ effektforskel på RR 0,31 (95% KI 0,18; 0,55) til fordel for EVAR. Ansøger har beregnet den absolutte forskel i effekt til RD -2,536 %-point (95% KI -3,545; -1,695), ved brug af en antaget mortalitetsrate for åben kirurgi-gruppen på 3,7%.

Sekretariatet bemærker, at artiklerne af Lederle et al. [20] og Blankenstein et al. [15] begge er medtaget i ansøgers metaanalyse. Disse artikler afreporterer dog resultater fra det samme randomiserede forsøg (DREAM), hvorfor patienter herfra er talt med i analysen to gange. Sekretariatet har genskabt metaanalysen uden denne dobbelttælling, hvorved der fås det samme resultat. Sekretariatets metaanalyse er derfor ikke inkluderet i denne rapport.

I ansøgningen har ansøger ligeledes fremstillet en metaanalyse af observationelle studier der afreporterer dette effektmål. I overensstemmelse med argumentation i afsnit 6.1.2 er denne analyse ikke medtaget i rapporten. I stedet afreporteres kort resultater fra studier som ikke er fundet i 'kritisk' risiko for bias. Disse studier er Schermerhorn et al. [24] og Sugimoto et al. [25]. For detaljer om de observationelle studier henvises der til Tabel 4. Resultater fra de to observationelle studier fremgår af Tabel 5.

Tabel 5 – Effektforskelle mellem EVAR og åben kirurgi for effektmålet '30-dages mortalitet', baseret på observationelle studier der ikke er i 'kritisk' risiko for bias. OSR: Åben kirurgi, RR: Relativ risiko. RD: Risiko difference. KI: Konfidensinterval.

Studie	Antal hændelser og patienter	Relativ effektforskel	Absolut effektforskel	Risiko for bias jf. ROBINS-I
Schermerhorn 2015 [24]	EVAR: 651/39966	RR 0,31 (95% KI 0,29; 0,34)	RD -3,61 %-point (95% KI -3,86; -3,35)	Moderat
	OSR: 2094/39966			
	EVAR: 1/157			Lav

Sugimoto 2017 [25]	OSR: 1/157	RR 1 (95% KI 0,06; 15,85)	RD 0 %-point (95% KI -1,75; 1,75)
-----------------------	------------	------------------------------	--------------------------------------

Fagudvalgets vurdering af '30-dages mortalitet'

Fagudvalget bemærker, at metaanalysen af randomiserede forsøg resulterer i en absolut effektfor- skel der overstiger den mindste kliniske relevante forskel, hvorfor effekten anses som værende kli- nisk relevant. Det bemærkes dog at konfidensintervallet indeholder værdier som er under MKRF. Ydermere bemærker fagudvalget, at forskellen i effekten skal ses sammen med tiltroen på den bagved liggende evidens, som er vurderet til at være 'moderat' jævnfør GRADE-metoden.

I supplement til metaanalysen randomiserede studier, henviser fagudvalget til de to observationelle studier som ikke er vurderet i 'kritisk' risiko for bias. Fagudvalget bemærker, at disse studier er i overensstemmelse med metaanalysen af de randomiserede studier. Specifikt finder Schermerhorn et al. [24] effektforskelle der er i samme størrelsesorden som de randomiserede studier. Sugimoto et al. [25] finder ingen forskel, men fagudvalget bemærker at studiet kun indeholder 157 patienter i hver arm, og at der kun opstår to dødsfald i studiet.

Fagudvalget lægger mest vægt på metaanalysen af de randomiserede studier, vurderer på bag- grund heraf, og resultaterne fra Schermerhorn et al. [24], at EVAR sandsynligvis medfører en rele- vant reduktion i risikoen for at dø op til 30-dage, sammenlignet med åben kirurgi.

6.2.1.3 >8 års mortalitet

Som tidligere beskrevet, kunne ansøger, jævnfør evalueringsdesignet, belyse forskellen i mortalitet i stedet for overlevelse. Af designet fremgik det, at effektmålet bør opgøres efter hhv. 90-dage og 15-års opfølgningstid. I ansøgningen, belyser ansøger mortalitet og overlevelse efter både 4-6 år samt efter mere end 8 års opfølgning. Fagudvalget vurderer, at estimerne for mere end 8 års op- følgningstid er mere i overensstemmelse med evalueringsdesignet, hvorfor fagudvalget forholder sig til disse i nedenstående. I forbindelse med evalueringsrapporten har fagudvalget fastsat en mindst klinisk relevant forskel for dette effektmål, og anser en forskel på 2 %-point som værende klinisk relevant.

Ansøger har identificeret 5 studier der belyser >8 årsmortalitet, og beskriver studierne således:

5 studier rapporterede >8 års overlevelse (16,17,18,22,31). Den gennemsnitlige op- følgningstid i de inkluderede studier varierede fra 8 år til 12,4 år.

Ansøgningens side 17

Ansøger henviser bl.a. til studiet Giannopoulos et al. [33], som udfører en metaanalyse af tre RCT'er (EVAR-1, OVER, DREAM). Ansøger beskriver resultaterne som følger:

Giannopoulos 2020 (18) inkluderede data fra 3 RCT'er og viste, at der ikke var stati- stisk signifikant forskel på langtidsmortaliteten (RR 1,03 [95% CI 0,98-1,08], Risiko- forskel pr. 1000 = 18,62 [95% CI -11,87 til 50,37], ACR: 0,6176 [95% CI 0,5919 – 0,6427]).

Analysen i Giannopoulos viste desuden ingen heterogenitet imellem de inkluderede studier, hvor-for det er nærliggende at tillægge dette resultat større værdi end det fra meta-analysen af observationelle studier.

Ansøgningens side 17

Herudover henviser ansøger til fire observationelle studier, som er kombineret i en metaanalyse. Ét af studieresultaterne der er benyttet i metaanalysen er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias, hvorfor metaanalysen ikke er præsenteret i denne evalueringsrapport. I stedet afrapporteres kort resultater fra studier som ikke er fundet i 'kritisk' risiko for bias. Disse studier er Epple et al. [21], Huang et al. [23], og Schermerhorn et al. [24]. For detaljer om de observationelle studier henvises der til Tabel 4. Resultater fra de to observationelle studier fremgår af Tabel 6.

Tabel 6 – Effektforskelle mellem EVAR og åben kirurgi for effektmålet '>8 års mortalitet', baseret på observationelle studier der ikke er i 'kritisk' risiko for bias. OSR: Åben kirurgi, RR: Relativ risiko, RD: Risiko difference, KI: Konfidensinterval.

Studie	Antal hændelser og patienter	Relativ effektforskel	Absolut effektforskel	Risiko for bias jf. ROBINS-I
Epple 2023 [21]	EVAR: 1486/4886	RR 0,88 (95% KI 0,83; 0,93)	RD -4,07 %-point (95% KI -5,92; -2,21)	Moderat
	OSR: 1685/4886			
Huang 2015 [23]	EVAR: 374/558	RR 1,31 (95% KI 1,19; 1,45)	RD 15,94 %-point (95% KI 10,25; 21,64)	Moderat
	OSR: 285/558			
Schermerhorn 2015 [24]	EVAR: 14548/39966	RR 0,99 (95% KI 0,97; 1,01)	RD -0,33 %-point (95% KI -1; 0,33)	Moderat
	OSR: 14681/39966			

Fagudvalgets vurdering af '>8 års mortalitet':

Fagudvalget bemærker, at den relative effektforskel fra Giannopoulos et al. [33] er omregnet til en absolut risikoreduktion ved at antage en hændelses rate på 61% for patienter der får OSR.

Giannopoulos et al. [33] beregner en absolut effektforskel på 1,862 %-point (95% KI -1,187 til 5,037), som ikke overstiger MKRF, dog indeholder konfidensintervallet værdier der anses som klinisk relevante. Tiltroen til resultatet er vurderet som værende 'moderat' jævnfør GRADE-metoden.

I supplement til resultaterne fra Giannopoulos et al. [33], henviser fagudvalget til de tre observationelle studier som ikke er vurderet i 'kritisk' risiko for bias. Schermerhorn et al. [24] er det største af de observationelle studier, og effektforskellen herfra stemmer overens med fundne i Giannopoulos et al. [33]. Fagudvalget bemærker at de observationelle studier er meget inkonsistente, hvorfor fagudvalget lægger mest vægt på resultater fra Giannopoulos et al. [33].

På baggrund af resultaterne fra Giannopoulos et al. [33] konkluderer fagudvalget at EVAR sandsynligvis ikke medfører en relevant effektforskel på mortaliteten efter 8 år, sammenlignet med åben kirurgi.

6.2.1.4 >8 års overlevelse

Fagudvalget har i evalueringsdesignet efterspurgt forskellen i 15-års overlevelse, og defineret en forskel på 2 %-point som værende klinisk relevant. Ansøger belyser forskellen i overlevelse efter mere end 8 år, hvilket er den opgørelse der vurderes at være mest i overensstemmelse med evalueringsdesignet.

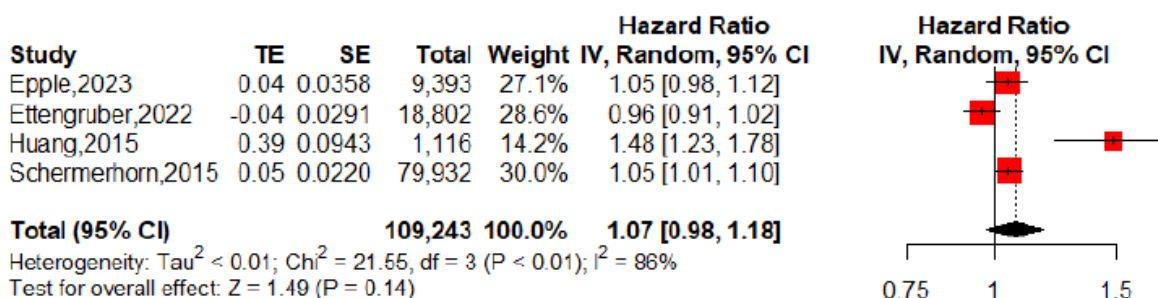
Ansøger identificeret 5 studier der belyser dette effektmål. Dette er de samme 5 som belyser mortalitet i ovenstående afsnit.

Ansøger henviser til studiet Giannopoulos et al. [33] som udfører en metaanalyse af tre randomiserede forsøg (OVER, EVAR-1, DREAM). Ansøger præsenterer resultaterne således:

Giannopoulos 2020 (18) inkluderede data fra 3 RCT'er og viste et lignende resultat (HR 1,07 [95% CI 0,89 - 1,28], p = 0,207), at der ikke var statistisk signifikant forskel på langtidsmortaliteten. I Giannopoulos 2020 er der ikke inkluderet Kaplan-Meier, hvorfor der ikke kan aflæses data til beregningen af en absolut effektforskel på overlevelse (18). Der er derfor aflæst fra Powell 2017 (28), da visse patienter på dette tidspunkt havde været fulgt i mere end 8 år. I mangel af andet data har vi antaget at disse patienter er repræsentative for populationen. Her aflæste vi 8-års overlevelsen til 56% for begge behandlinger (28). Den absolutte effektforskel på 8-års overlevelsen er derfor beregnet til 2,2% [95% CI -8,4% til 3,7%]

Ansøgningen side 18

Herudover henviser ansøger til fire observationelle studier, som er kombineret i en metaanalyse, som fremgår af Figur 4.



Figur 4 - Ansøger metaanalyse for effektmålet '>8 års overlevelse' ved brug af observationelle studier.

Metaanalysen af observationelle studier resulterer i en relativ effektforskel på HR 1,07 (95% KI 0,98; 1,18), hvilket indikerer en mindske overlevelse i EVAR-gruppen, dog er denne forskel ikke statistisk signifikant. Ansøger har ikke omregnet hazard-ratioen (HR) til en absolut forskel i effekt, hvorfor den kliniske relevans af dette fund ikke kan bestemmes.

Fagudvalgets vurdering af '>8 års overlevelse':

Giannopoulos et al. analyserer tre RCT'er, og finder påviser ingen statistisk forskel (HR 1,07 (95% KI 0,85; 1,28)). Ansøger har beregnet en absolut forskel i overlevelseshraten til at være -2,2 %-point (95% KI -8,4; 3,7), hvorved punktestimatet overstiger MKRF, dog indeholder konfidensintervallet meget bredt, og indeholder værdier der repræsenterer en klinisk relevant forbedring og forværring overlevelseshraten. Tiltroen til det bagvedliggende datamateriale er vurderet til at være 'lav' jævnfør GRADE.

I supplement til resultaterne fra Giannopoulos et al. [33], henviser fagudvalget til de fire observationelle studier som ikke er vurderet i 'kritisk' risiko for bias. Fagudvalget bemærker, at de observationelle studier er meget inkonsistente, men at det metaanalytiske estimat stemmer overens med resultatet fra Giannopoulos et al. [33]. Studier er alle forbundet med en 'moderat' risiko for bias.

Fagudvalget lægger mest vægt på fundne fra Giannopoulos et al. [33], og på baggrund af ovenstående betragtninger konkluderer fagudvalget, at EVAR muligvis medfører en relevant reduktion i overlevelsen efter 8 år, sammenlignet med åben kirurgi, dog er usikkerheden effektestimatet meget stor.

6.2.1.5 Opsummering på effektmålet 'Samlet overlevelse'

Da effektmålet er belyst ved brug af flere måleenheder og opfølgningstider opsummeres resultaterne kort i dette afsnit, ligesom fagudvalget drager overordnede konklusioner på baggrund heraf.

Måleenhed	Studiedesigns	Relativ effektforskel (95% KI)	Absolut effektforskel	Tiltro jf GRADE
30-dages mortalitet (MKRF 2%-point)	RCT	RR 0,31 (0,18; 0,55)	RD -2,536 %-point (-3,545; -1,695)	Moderat
	Observationelle	Overvejende i overensstemmelse med de randomiserede forsøg		Meget lav

>8 års dødelighed (MKRF 2%-point)	RCT	RR 1,03 (0,98; 1,08)	RD 1,862 %-point (-1,19; 5,04)	Moderat
	Observationelle	Stor heterogenitet. Det største studie er i overensstemmelse med den randomiserede evidens		Meget lav
>8 års overlevelse (MKRF 2%-point)	RCT	HR 1,07 (0,89; 1,28)	RD -2,2 %-point (- 8,4; 3,7)	Lav
	Observationelle	Stor heterogenitet mellem studier. I gennemsnit er behandlingseffekten i overensstemmelse med den randomiserede evidens.		Meget lav

Fagudvalgets samlede vurdering af effektmålet 'samlet overlevelse':

Effektmålet 'samlet overlevelse' er belyst med data og analyser på tre måleenheder. På baggrund af ovenstående delkonklusioner har fagudvalget følgende overordnede vurdering fsva. EVARs effekt på patienternes overlevelse og mortalitet.

Fagudvalget bemærker, at EVAR sandsynligvis medfører en klinisk relevant reduktion i mortalitet op til 30-dage. Effekten af EVAR på overlevelsen og mortalitet er ligeledes afdækket efter længere opfølgningstid. Fagudvalget bemærker, at konklusion ved langtidseffekten af EVAR er afhængig af den valgte analysemetode. Analysen af mortalitet (RR) viser ingen statistisk signifikant forskel mellem behandlingsarmene, og den absolutte effektforskel er mindre end MKRF. Dette resultat er dog behæftet med nogen usikkerhed, da konfidensintervallets øvre grænse overskrider MKRF, og tiltroen jf. GRADE er 'moderat'.

Usikkerheden ses at være større i analysen af overlevelse (HR). Forskellen i overlevelseshraten ses at være større end MKRF, men konfidensintervallet ses at indbefatte værdier som repræsenterer en klinisk relevant forbedring og forværring i overlevelseshraten. Dette er afspejlet i tiltroen jf. GRADE som er 'lav'.

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at EVAR er forbundet med en vigtig reduktion i mortaliteten efter kort tid, og at EVAR muligvis ikke medfører en ændring i mortaliteten. Fagudvalget påpeger dog, at analysen af langtidsoverlevelse er modstridende, dog er usikkerheden større, hvormed evidenskvaliteten jf. GRADE ligeledes er værre.

6.2.2 Helbredsrelateret Livskvalitet (kritisk)

Af evalueringsdesignet fremgår det at ansøger bør beskrive effektforskelle mellem intervention og komparator i 'Helbredsrelateret livskvalitet' efter længst mulig opfølgningstid. Effektmålet skulle måles med værktøjet EQ-5D. I forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsdesignet definerede fagudvalget at en forskel på 0,05 anses som værende klinisk relevant.

Ansøger har identificeret tre studier der opgør effektmålet med EQ-5D spørgeskemaer. Disse studier opgør effektmålet på flere forskellige tidspunkter, og ansøger har foretaget en metaanalyse for hvert

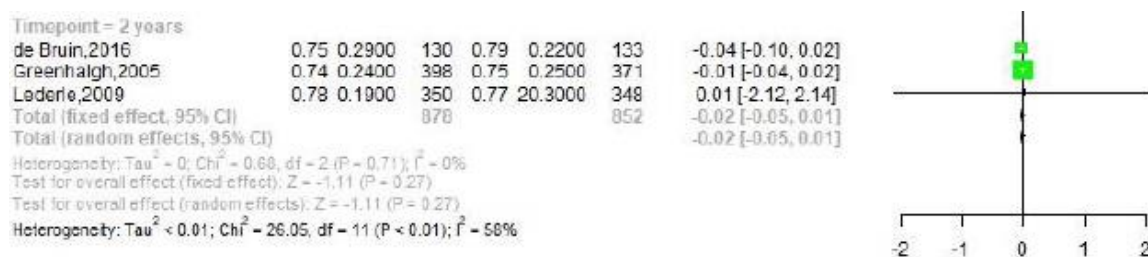
opfølgningstidspunkt. Herudover referer ansøger til EVAR-1 studiet som har indsamlet data på 'Helbredsrelateret livskvalitet' efter 10 år [34]. Fra dette studie har ansøger ikke kunne finde et egentligt estimat på forskellen i effekt, men blot en udtalelse om at der ikke var påvist en effektforskel efter 6 måneder. Citatet gengives nedenfor.

EVAR trial 1 collected HRQoL data in both groups using the EuroQol-5 Dimensions, three-level version, instrument up to 10 years. [...] Analysis of EQ-5D in EVAR-1 shows that HRQoL declines in the first 6 months relative to baseline in all patients and that EVAR patients have, on average, better HRQoL during this period than OR patients.135 After 6 months from the initial operation there is no difference in mean EQ-5D score from baseline between the groups.

Ansøgningens side 19

Sekretariatet har ligeledes ikke kunne finde et tilhørende effektestimat. Uden et egentligt effektestimat kan tiltroen til evidensen ikke vurderes jævnfør GRADE-metoden, hvorfor resultaterne fra ansøgers metaanalyse baseret på 2 års data præsenteres nedenfor.

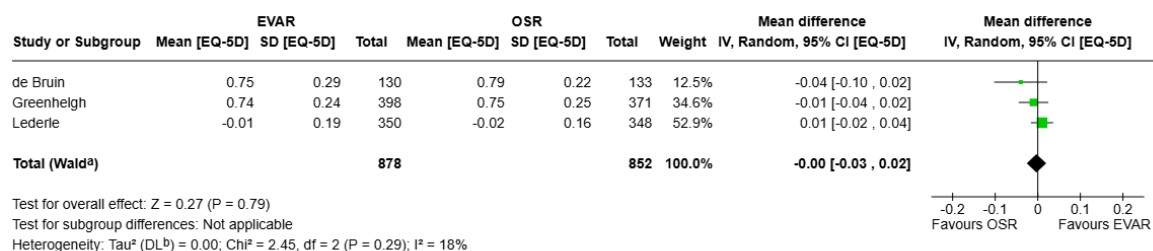
Ansøgers metaanalyse fremgår af Figur 5.



Figur 5 – Ansøger metaanalyse af effektforskelle for helbredsrelateret livskvalitet efter 2 års opfølgningstid.

Sekretariatet påpeger, at analysen formentlig indeholder en fejlindtastning af standardafvigelsen i kirurgi-gruppen. I et forsøg på at identificere det korrekte estimat, er primærkilden blevet tjekket, og i forbindelse med dette tjek, har sekretariatet identificeret en yderligere fejl i analysen. Specifikt er estimerne fra Lederle et., 2009 [20] øjensynligt tilbage beregnet fra 'forskelle fra baseline' estimer, mens standardafvigelserne ikke er omregnet.

Estimer på forskelle fra baseline kan imidlertid kombineres med post-interventions målinger i en metaanalyse [35], og såfremt estimerne fra Lederle et al. [20] benyttes på denne måde ses forskellen af være MD 0 (95% KI -0,03; 0,02) (Figur 6).



Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^b τ^2 calculated by DerSimonian and Laird method.

Figur 6 – Sekretariatets modificering af ansøgers metaanalyse ved brug af 'forskul fra baseline' i studiet af Lederle et al., 2019.

Fagudvalgets vurdering af 'helbredsrelateret livskvalitet'

Fagudvalget bemærker at resultatet af sekretariatets metaanalyse og ansøgers citat fra Lederle et al. [20] begge konkluderer, at der ingen relevant forskel kan påvises efter hhv. 2 og 10 år. Det bemærkes yderligere, at både punkttestimatet og hele konfidensintervallet fra sekretariatets metaanalyse ikke anses som en relevant forskel.

Lederle et al. [20] er vurderet som værende i 'nogle bekymringer' fsva. risiko for bias, ved brug af Cochrane's RoB 2.0 værktøj. Tiltroen til evidensens sekretariatets metaanalyse er 'moderat' jævnfør GRADE.

På baggrund af ovenstående betragtninger konkluderer fagudvalget at EVAR og åben kirurgi er ligeværdige fsva patienternes helbredsrelaterede livskvalitet efter omkring 2 år opfølgningsstid.

6.2.3 Indlæggelsestid (Length of stay) (vigtigt)

Af evalueringsdesignet fremgår det, at ansøger bør beskrive effektforskelle mellem intervention og komparator i indlæggelsestid efter længst mulig opfølgningsstid. I forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsdesignet definerede fagudvalget, at en forskel på 2 dage i median indlæggelsestid anses som værende klinisk relevant.

Ansøger beskriver de identificerede studier således:

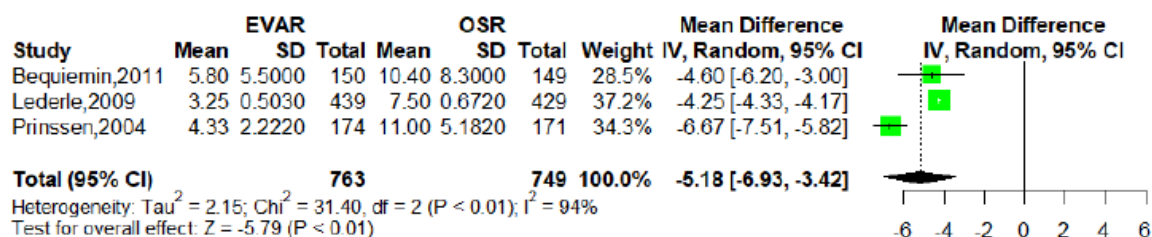
12 studier rapporterede indlæggelsestid på patienter behandlet med EVAR eller OSR (10, 9,13,14,36,16,22,23,24,29) (30,31).

Den gennemsnitlige indlæggelsestid på tværs af observationelle studier var 5,22 dage [95% CI 3,16 – 7,28] for EVAR og 10,44 [95% CI 7,61 – 13,26]. Den gennemsnitlige forskel i indlæggelses-tid mellem EVAR og OSR var -5,22 dage ([95% CI -6,10 to -4,32] $p = <0,01$) (Figur 9). Der var dog betydelig heterogenitet imellem de inkluderede studier. Det kan muligvis være en konsekvens af forskellige sundhedssystemer, hvor fokus på at reducere indlæggelsestid kan variere grundet forskelle i økonomiske incitamentstrukturer.

Ansøgningens afsnit 6.2.4.5

Det bemærkes, at effektforskellen er opgivet som forskel i gennemsnitlig indlæggelsestid, og ikke median indlæggelsestid, som var ønsket jævnfør evalueringsdesignet. Fagudvalget vurderer at den samme MKRF kan benyttes til vurdering af gennemsnitlig indlæggelsestid.

Ansøgers metaanalyse af randomiserede studier fremgår af Figur 7.



Figur 7 - Metaanalyse af randomiserede studier der belyser indlæggelsestid.

Sekretariatet bemærker at hverken Lederle et al. [20] eller Prinssen et al. [17] rapporterer den gennemsnitlige indlæggelsestid med usikkerhedsestimater. Det formodes at ansøger har beregnet ovenstående tal ud fra rapporterede medianer og kvartiler ved brug af metoden af Wan et al. [36], dog er dette ikke beskrevet i ansøgningen. Det bemærkes at sådanne metoder producerer unbiased estimater hvis data er normalt fordelt eller tæt på normalt fordelt [36]. Sammenligninger af kvartil, median og gennemsnitlige indlæggelsestider i Prinssen et al. [17] antyder dog at denne antagelse er tvivlsom. Grundet mangelfuld rapportering i Lederle et al. [20] kan denne vurdering ikke foretages for dette studie. Sekretariatet har udført beregningerne for både Lederle et al. [20] og Prinssen et al. [17], og kommer frem til nogle andre, men lignende, tal. Dette vurderes ikke at have indflydelse på konklusionen.

Herudover henviser ansøger til tre observationelle studier, som er kombineret i en metaanalyse. Ét af studieresultaterne der er benyttet i metaanalysen er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias, hvorfor metaanalysen ikke er præsenteret i denne evalueringsrapport. I stedet afreporteres kort resultater fra studier som ikke er fundet i 'kritisk' risiko for bias. Disse studier er Epple et al. [21], Huang et al. [23], og Schermerhorn et al. [24]. For detaljer om de observationelle studier henvises der til Tabel 4. Resultater fra de to observationelle studier fremgår af Tabel 7.

Tabel 7 – Effektforskelle mellem EVAR og åben kirurgi for effektmålet 'indlæggelsestid', baseret på observationelle studier der ikke er i 'kritisk' risiko for bias. OSR: Åben kirurgi, RR: Relativ risiko. RD: Risiko difference. KI: Konfidensinterval.

Studie	Gennemsnitlig indlæggelsestid (SD)	Absolut effektforskel	Risiko for bias jf. ROBINS-I
Epple 2023 [21]	EVAR: 13 (12)	MD -7,3 dage (95%KI -7,86; -6,74)	Moderat
	OSR: 20,3 (15,8)		
Huang 2015 [23]	EVAR: 3 (4,1)	MD -4,9 dage (95%KI -5,49; -4,31)	Moderat
	OSR: 7,9 (5,8)		
Schermerhorn 2015 [24]	EVAR: 3,5 (5,3)	MD -6,3 dage (95%KI -6,4; -6,2)	Moderat
	OSR: 9,8 (8,9)		

Fagudvalgets vurdering af 'indlæggelsestid':

Fagudvalget bemærker at ansøgers metaanalyse af randomiserede studier resulterer i en forskel i gennemsnitlig indlæggelsestid på -5,18 dage (95% KI -6,93; -3,42), hvorved punktestimatet og hele konfidensintervallet overstiger den prædefinerede MKRF. Tiltroen til evidensen bag metaanalysen af randomiserede forsøg er vurderet til at være 'høj' jævnfør GRADE-metodikken.

Fagudvalget bemærker yderligere, at de observationelle studier er enige med RCT'erne i retningen af effekten. For alle tre observationelle studier er punktestimaterne og hele konfidensintervallerne overstiger MKRF. Fagudvalget bemærker at det nyeste observationelle studie finder den største forskel i indlæggelsestiden. Tiltroen til evidensen fra de observationelle studier er 'lav' jævnfør GRADE.

På baggrund af ovenstående betragtninger, konkluderer fagudvalget at EVAR medfører en klinisk relevant reduktion i indlæggelsestiden.

6.2.4 Myokardieinfarkt (vigtigt)

Af evalueringsdesignet fremgår det at ansøger bør beskrive effektforskelle mellem intervention og komparator i andelen af patienter der oplever myokardieinfarkt efter længst mulig opfølgningstid. I forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsdesignet definerede fagudvalget at en forskel på 2 %-point anses som værende klinisk relevant.

Ansøger har opgjort effektmålet efter både 30 dage, samt efter 4-9 år. Fagudvalget vurderer at sidstnævnte bedst belyser det ønskede effektmål, og derfor præsenteres resultater herfor i dette afsnit.

Ansøger beskriver de identificerede studier og resultater for dette effektmål således:

Tre rapporterede tilfælde af myokardieinfarkter senere end den perioperative periode (10,16,33). To af dem var observationelle studier og et var RCT. Inklusionen af Thomas 2015 (33) havde ingen konsekvens for heterogeniteten af meta-analysen. Da resultatet fra studiet samtidig er næsten ens med det tilbageværende Eppe 2023 er det inkluderet i analysen.

Meta-analysen fandt, at den gennemsnitlige risiko for at udvikle et myokardieinfarkt var ens mellem de to behandlinger (RR 1,00 [0,88-1,13] $p = 0,97$, Riskoforskel pr. 1000 = 0,18 [95% CI -11,01 til 12,66], ACR 0,0931 [95% CI 0,0852 – 0,1018]) Figur 13.

Det randomiserede studie Bequemin 2011 (10) rapporterede en ikke-signifikant øget risiko for at udvikle et myokardieinfarkt ved behandling med EVAR (RR 1,49 [95% CI 0,43 – 5,17], $p = 0,75$, Riskoforskel pr. 1000 = 22,52 [95% CI -18,03 til 135,97], ACR 0,0268 [95% CI 0,0101 – 0,0693]).

Ansøgningens afsnit 6.2.4.8

Ansøger referer til det randomiserede forsøg af Bequemin et al. [14]. I studiet er der observeret 6 og 4 tilfælde af myokardieinfarkt i hhv. EVAR og åben kirurgi. Ansøger angiver den resulterende relative effektforskel som RR 1,49 (95% KI 0,43; 5,17). Ansøger har beregnet det absolutte effektestimat ud fra den relative effektforskel. Sekretariatet påpeger at dette ikke er nødvendigt når der er tale

resultatet fra et individuelt studie. Benyttes antallet af observerede hændelser og patienter fås den absolutte effektforskel RD 1,31 %-point (95% KI -2,75; 5,38).

Herudover henviser ansøger til to observationelle studier, som er kombineret i en metaanalyse. Ét af studieresultaterne der er benyttet i metaanalysen er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias, hvorfor metaanalysen ikke er præsenteret i denne evalueringsrapport. I stedet afrapporteres kort resultater fra studiet som ikke er fundet i 'kritisk' risiko for bias. Dette studie er Eppele et al. [21], som er vurderet som værende i 'moderat' risiko for bias. For detaljer om de observationelle studier henvises der til Tabel 4. Resultater fra de to observationelle studier fremgår af Tabel 7.

Tabel 8 – Effektforskelle mellem EVAR og åben kirurgi for effektmålet 'myokardieinfarkt', baseret på observationelle studier der ikke er i 'kritisk' risiko for bias. OSR: Åben kirurgi, RR: Relativ risiko. RD: Risiko difference. KI: Konfidensinterval.

Studie	Antal hændelser og patienter	Relativ effektforskel	Absolut effektforskel	Risiko for bias jf ROBINS-I
Eppele 2023 [21]	EVAR: 429/4793 OSR: 420/4600	RR 0,98 (95% KI 0,86; 1,11)	RD -0,17 %-point (95% KI -1,3; 0,98)	Moderat

Fagudvalgets vurdering af 'myokardieinfarkt':

Fagudvalget bemærker at det randomiserede studie, Bequemin et al. [14], finder en absolut effektforskel på RD 1,31 %-point (95% KI -2,75; 5,38), hvorved punktestimatet ikke overstiger den prædefinerede MKRF, dog indeholder konfidensintervallet værdier der repræsenterer både klinisk relevante stigninger og reduktioner i risikoen for at opleve myokardieinfarkt. Den mediane opfølgningstid er 3 år. Tiltroen til effektestimatet er vurderet som værende 'meget lav' jævnfør GRADE.

Det observationelle studie, Eppele et al. [21], finder ingen forskel mellem EVAR og åben kirurgi, og konfidensintervallet krydser ligeledes ikke den prædefinerede MKRF. Studiet er vurderet som værende i 'moderat' risiko for bias, og tiltroen er vurderet til at være 'meget lav', jævnfør GRADE.

Fagudvalget bemærker at ingen af de to studier finder en klinisk relevant forskel i effekten, og konkluderer at evidensen indikerer at EVAR muligvis ikke medfører en klinisk relevant forskel på risikoen for myokardieinfarkt, men evidensen er meget usikker.

6.2.5 Non-fatal stroke (vigtigt)

Af evalueringsdesignet fremgår det at ansøger bør beskrive effektforskelle mellem intervention og komparator i andelen af patienter der oplever non-fatal stroke efter længst mulig opfølgningstid. I forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsdesignet definerede fagudvalget at en forskel på 2 %-point anses som værende klinisk relevant.

Ansøger har identificeret to observationelle studier, som belyser dette effektmål. Begge studier er vurderet som værende i kritisk risiko for bias jf. ROBINS-I (se afsnit), hvorfor resultater ikke bringes i denne evalueringsrapport.

Fagudvalgets vurdering af 'non-fatal stroke'

Fagudvalget bemærker at dette effektmål kun er belyst af observationelle studier, der er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias. Der er således ikke identificeret evidens som pålideligt kan belyse effekten af EVAR på risikoen for at opleve non-fatal stroke.

6.2.6 Uønskede hændelser (vigtigt)

Af evalueringsdesignet fremgår det at ansøger bør beskrive effektforskelle mellem intervention og komparator i andelen af patienter der oplever uønskede hændelser efter længst mulig opfølgningstid. I forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsdesignet definerede fagudvalget at en forskel på 3 %-point anses som værende klinisk relevant.

I evalueringsdesignet gav fagudvalget eksempler på hvad der menes med uønskede hændelser der kunne opstå i behandling med enten EVAR eller åben kirurgi. Ansøger har opdelt sin besvarelse af effektmålet på disse eksempler. Eksempler fra evalueringsdesignet var: Sårkomplikationer, iskæmi i benene/amputation, nyreinsufficiens/dialyse, seksuel dysfunktion, tarmiskæmi, proteseinfektion og cancer. Fagudvalget bemærker, at disse hændelser, når analyseret separat, er sjældne, hvorfor fagudvalget vurderer at den prædefinerede MKRF er for høj. På baggrund af dette har fagudvalget besluttet at justerer den MKRF til at være 2 %-point for de dikotome effektmål. Nedenfor præsenteres ansøgers resultater for hver af de uønskede hændelser.

6.2.6.1 Sårkomplikationer

Ansøger har identificeret 5 studier der belyser sårkomplikationer, heraf er 3 observationelle, mens 2 er randomiserede studier.

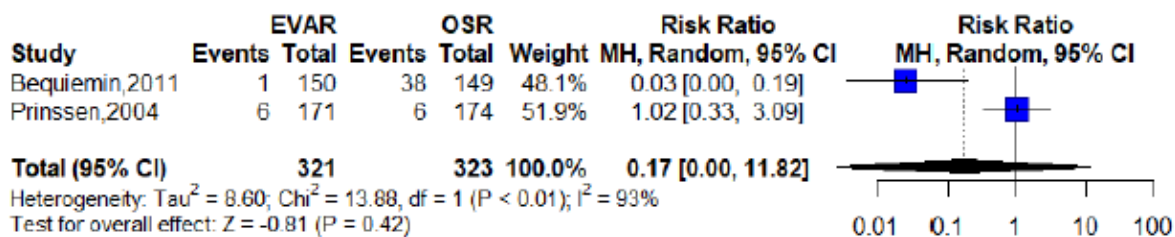
Ansøger beskriver resultaterne således:

5 studier rapporterede på sårkomplikationer (10,36,16,23,29).

Hverken meta-analysen af observationelle studier eller randomiserede studier viste et statistisk sig-nifikant resultat. Gældende for begge meta-analyser er dog en meget høj grad af heterogenitet. I den observationelle analyse viser 2/3 at EVAR er forbundet med en lavere risiko for sårkomplikati-oner (Figur 14) og i den randomiserede analyse er der også stor forskel på resultaterne (Figur 15). Af denne årsag er det for usikkert at sige noget definitivt om risikoen for at opleve sårkomplikatio-ner på baggrund af den indsamlede litteratur. Forest plots er vedlagt for at opretholde transpa-rens.

Ansøgnings afsnit 6.2.4.11

Ansøgers metaanalyse af randomiserede studier fremgår af Figur 8.



Figur 8 - Ansøgers metaanalyse af randomiserede studier der opgør antal patienter med sårkomplikationer

Ansøger har ikke beregnet en absolut effektforskel på baggrund af det metaanalytiske resultat. Sekretariatet har beregnet denne forskel med henblik på at kunne vurdere tiltroen jf. GRADE, men bemærker at metaanalysen er præget af stor heterogenitet. Ved brug af en antaget hændelsesrate for gruppen med åben kirurgi på 10,13% (95% KI 2,22; 35,91), svarer det metaanalytiske resultat til en absoluteffektforskel på RD -1.38 %-point (95%KI -26,51; 44,74). Den absolute forskel er beregnet ved brug af mikrosimuleringer med 100.000 gentagelser.

Ansøger har ligeledes lavet en metaanalyse af tre observationelle studier. Alle tre studier er vurderet til at være i 'kritisk' risiko for bias, hvorfor metaanalysen ikke præsenteres i denne rapport.

Fagudvalgets vurdering af 'sårkomplikationer':

Fagudvalget bemærker, at metaanalyse af randomiserede forsøg er præget af stor inkonsistens mellem studierne, hvilket sænker tiltroen til evidensen jf. GRADE. Dette resulterer i store konfidensintervaller, hvorved effekten af EVAR på risikoen for at opleve sårkomplikationer, er meget usikker. Punktestimatet ses at være mindre end de 2 %-point der er fastsat som MKRF, mens konfidensintervallet er meget brede. Dette resulterer i at tiltroen til evidens jf. GRADE er 'meget lav'.

På baggrund af ovenstående konkluderer fagudvalget at effekten af EVAR på sårkomplikationer ikke er kendt, fordi evidensen er meget usikker.

6.2.6.2 Iskæmi i underekstremiteterne

Ansøger har identificeret 5 studier der belyser effektforskellen for iskæmi i benene. Heraf er 4 observationelle og ét studie randomiseret. Ansøger beskriver fundne således:

" 5 studier rapporterede på iskæmi i benene (22,24,31,33,38).

Meta-analysen af observationelle studier viste en non-signifikant reduceret risiko for iskæmi i underekstremiteterne (RR 0,56 [95% CI 0,23 – 1,34], $p = 0,19$, Risikoforskel pr. 1000 = 1,82 [95% CI -9,66 til 2,01], ACR 0,0065 [95% CI 0,0020 – 0,0211]) (Figur 16)

Det ene randomiserede studie rapporterede en øget risiko for at udvikle iskæmi i underekstremiteterne (RR 1,82 [95% CI 1,07 – 3,09], $p = 0,028$, Risikoforskel pr. 1000 = -41,11 [95% CI 3,07 – 104,16], ACR 0,0458 [95% CI 0,0297 – 0,0699]).

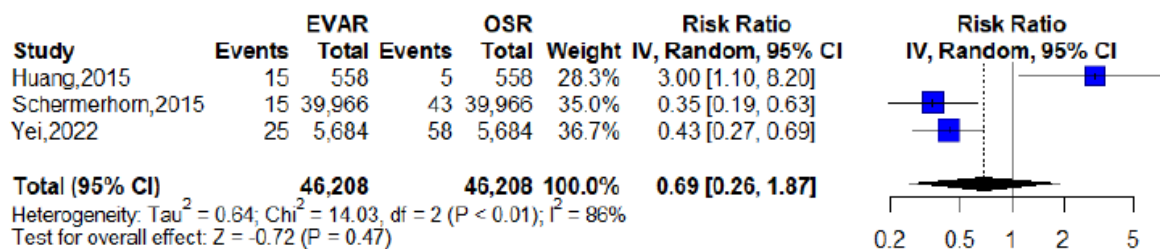
Da 3 ud af 4 observationelle studier gør brug af propensity-matching er det usandsynligt at forskellen på de to resultater udelukkende er et resultat af studiedesign. En meta-analyse bestående udelukkende af de 3 studier med propensity-matching ændrede ikke på retningen af effekten, men vi-este at begge studier med største population pegede i retning af reduceret risiko Figur 17.

På baggrund af det tilgængelige data er det usikkert, hvilket effekten valget af behandling har på risikoen for at udvikle iskæmi i underekstremiteterne.”

Ansøgningens afsnit 6.2.4.12

Sekretariatet bemærker at det randomiserede studie er OVER-studiet, som er afrapporteret i artiklen Lederle et al. [20]. Sekretariatet bemærker også, at ansøger beregner de ovenstående absolute effektforskelle på baggrund af de relative forskelle. Dette er imidlertid ikke nødvendigt når resultaterne kommer fra ét studie. Ydermere er ovenstående fremgår effektforskellen ovenfor, med forkert fortegn. På baggrund af antallet af rapporterede hændelser, har sekretariatet beregnet en absolut effektforskel på RD 3,75 %-point (95% KI 0,52; 6,9).

Til dette effektmål har ansøger lavet to metaanalyser af observationelle studier. Ansøgers ene metaanalyse indeholder studiet Thomas et al. [37] som er vurderet i kritisk risiko for bias, og som konsekvens heraf afrapporteres denne metaanalyse ikke i denne evalueringsrapport. Ansøgers anden metaanalyse baseres udelukkende på observationelle studier der benytter *propensity-score matching*. Denne analyse indeholder studierne Huang et al. [23], Schermerhorn et al. [24] og Yei et al. [26], som ikke er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias. Ansøgers metaanalyse fremgår af Figur 9.



Figur 9 – Ansøger metaanalyse af observationelle studier der belyser antal patienter der oplever iskæmi i underekstremiteterne.

Ansøger har ikke beregnet en absolut effektforskel på baggrund af ovenstående metaanalyse af observationelle studier. Sekretariatet har, på baggrund af ansøgers metode, beregnet en absolut effektforskel på RD -0,14 %-point (95% KI -0,87; 0,59), på baggrund af en antaget hændelsesrate på 6,5% for åben kirurgi.

Fagudvalgets vurdering af 'iskæmi i underekstremiteterne'

Fagudvalget bemærker at den absolutte risikoforskel fra OVER-studiet overstiger MKRF, men at dele af konfidensintervallet indeholder værdier der ikke anses som værende relevante. Tiltroen til evidensen er 'lav' jf. GRADE.

Fagudvalget bemærker yderligere, at analysen af observationelle er præget af stor heterogenitet, og at flere af de observationelle studier er uenige med RCT'et fsva. retningen af effekten. Ydermere bemærker fagudvalget at studierne er behæftet med 'moderat' til 'seriøs' risiko for bias. Dette afspejler sig i vurderingen af tiltroen til evidensen jf. GRADE som er 'meget lav'.

På baggrund af ovenstående finder fagudvalget at resultatet fra det randomiserede forsøg bør tillægges størst vægt. Derfor konkluderer fagudvalget, at EVAR muligvis medfører en klinisk relevant stigning i risikoen for at opleve iskæmi i underekstremiteterne.

6.2.6.3 Amputation

Ansøger har identificeret 3 studier der belyser risikoen for amputation, og beskriver deres fund således:

4 studier rapporterede på antallet af amputationer efter behandlingen (16,24,31). Resultat af meta-analysen af observationelle studier viste, at der var en reduceret risiko for at blive amputeret, hvis man blev behandlet med EVAR (RR 0,31 [95% CI 0,20 – 0,47] $p = <0,01$ Risikoforskel pr. 1000 = -1,40 [95% CI -8,40 til -0,03], ACR 0,0031 [95% CI 0,0007 – 0,0137]) (Figur 18). Dette stemmer til-nærmelsesvist overens med resultat fra det ene randomiserede studie, der også fandt at risikoen for amputation var lavere hos patienter behandlet med EVAR, dog uden at være statistisk signifikant (RR 0,33 [95% CI 0,03 – 3,14], $p = 0,308$, Risikoforskel pr. 1000 = -2,78 [95% CI -13,96 til 16,52], ACR 0,0069 [95% CI 0,0022 – 0,0211]). Der blev dog rapporteret ganske få events i det randomiserede studie, hvilket har stor indflydelse på bredden af konfidensintervallet.

Ansøgningens afsnit 6.2.4.13

Sekretariatet bemærker, at ansøger beregner de ovenstående absolutte effektforskelle fra det randomiserede studie på baggrund af de relative forskelle. Dette er imidlertid ikke nødvendigt når resultaterne kommer fra ét studie. Det refererede studie er Lederle et al. (OVER) [20], som rapporterer 1 og 3 patienter undergår amputation i hhv. EVAR og åben kirurgigruppen. Dette resulterer i en absolut effekt på RD -0,46 %-point (95% KI -1,35; 0,42).

Herudover henviser ansøger til to observationelle studier, som er kombineret i en metaanalyse. Ét af studieresultaterne der er benyttet i metaanalysen er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias, hvorfor metaanalysen ikke er præsenteret i denne evalueringsrapport. I stedet afreporteres kort resultater fra studier som ikke er fundet i 'kritisk' risiko for bias. Dette studie er Schermerhorn et al. [24], som er vurderet som værende i 'moderat' risiko for bias. For detaljer om de observationelle studier henvises der til Tabel 4. Resultater fra de to observationelle studier fremgår af Tabel 9.

Tabel 9 – Effektforskelle mellem EVAR og åben kirurgi for effektmålet 'amputation', baseret på observationelle studier der ikke er i 'kritisk' risiko for bias. OSR: Åben kirurgi, RR: Relativ risiko. RD: Risiko difference. KI: Konfidensinterval.

Studie	Antal hændelser og patienter	Relativ effektforskel	Absolut effektforskel	Risiko for bias jf. ROBINS-I
Schermerhorn 2015 [24]	EVAR: 15/39966 OSR: 43/39966	RR 0,35 (95% KI 0,19; 0,63)	RD -0,07 %-point (95% KI -1,0; -0,03)	Moderat

Fagudvalgets vurdering af 'amputation':

Fagudvalget påpeger, at den relative effektforskel er stor, men da risikoen for amputation er lav i de inkluderede studier, ses det at den absolutte forskel i effekten fra det randomiserede studie ikke overstiger MKRF, og at konfidensintervallet heller ikke indeholder værdier der anses som værende. Tiltroen til evidensen er vurderet som værende 'moderat' jf. GRADE.

Ligeledes finder det observationelle studie Schermerhorn et al. [24] en stor relativ ændring i risikoen for amputation, men den absolutte forskel overstiger ikke MKRF, og usikkerheden ses at være lille. Schermerhorn et al. [24] benytter *propensity-score matching*, og risikoen for bias i studiet er vurderet som værende 'moderat' jf. ROBINS-I værktøjet. Tiltroen jf. GRADE er 'meget lav'.

Fagudvalget bidder mærke i at de to studier er i overensstemmelse mht effekten af EVAR, og konkluderer på at EVAR sandsynligvis ikke medfører en relevant ændring i risikoen for at opleve amputation.

6.2.6.4 Akut nyreskade

Ansøger har identificeret 7 studier der belyser akut nyreskade, hvoraf 6 er observationelle studier, og ét er randomiseret. Ansøger beskriver sine fund således:

7 studier rapporterede på andelen af patienter, der oplevede akut nyreskade i forbindelse med operationen (10,9,13,36,16,30,31). Meta-analysen af observationelle studier viste, at patienter behandlet med EVAR havde lavere risiko for at udvikle akut nyreskade (RR 0,37 [0,26 – 0,53] $p < 0,01$, Risikoforskel pr. 1000 = -59,49 [95% CI -97,66 til -32,68], ACR 0,0979 [0,0599 – 0,1561]). Det ene randomiserede studie rapporterede kun et enkelt event på tværs af de to grupper. Af denne årsag er det ikke inkluderet i analysen.

Ansøgningens afsnit 6.2.4.14

Ansøger referer til det randomiseret forsøg Becquemin et al. (ACE) [14], som rapporterer 1 hændelse på tværs af behandlingsarme. Sekretariatet bemærker at dette er efter kort tid, og at antal patienter med akut nyreskade (*renal failure*) efter længere tid er afrapporteret til at være 1 og 3 for henholdsvis åben kirurgi og EVAR. På baggrund af dette har sekretariatet beregnet den relativ effektforskel til RR 2,98 (95% KI 0,31;28,32), og en absolut effektforskel på RD 1,32 %-point (95% KI -1,26; 3,92).

Herudover henviser ansøger til 6 observationelle studier, som er kombineret i en metaanalyse. Fem af studieresultaterne der er benyttet i metaanalysen er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias,

hvorfor metaanalysen ikke er præsenteret i denne evalueringsrapport. I stedet afrapporteres kort resultater fra studier som ikke er fundet i 'kritisk' risiko for bias. Dette studie er Schermerhorn et al. [24], som er vurderet som værende i 'moderat' risiko for bias. For detaljer om de observationelle studier henvises der til Tabel 4. Resultater fra de to observationelle studier fremgår af Tabel 9.

Tabel 10 – Effektforskelle mellem EVAR og åben kirurgi for effektmålet 'akut nyreskade', baseret på observationelle studier der ikke er i 'kritisk' risiko for bias. OSR: Åben kirurgi, RR: Relativ risiko, RD: Risiko difference, KI: Konfidensinterval.

Studie	Antal hændelser og patienter	Relativ effektforskel	Absolut effektforskel	Risiko for bias jf. ROBINS-I
Schermerhorn 2015 [24]	EVAR: 1726/39966 OSR: 4531/39966	RR 0,38 (95% KI 0,36; 0,40)	RD -7,01 %-point (95% KI -7,4; -6,6)	Moderat

Fagudvalgets vurdering af 'akut nyreskade'

Fagudvalget bemærker, at den absolutte effektforskel fra ACE-studiet er mindre end den MKRF, men at konfidensintervallet indeholder værdier som anses som værende klinisk relevante. Tiltroen til evidensen er 'lav' jf. GRADE-metodikken.

Ydermere bemærker fagudvalget at det observationelle studie Schermerhorn et al. [24] finder en væsentlig anden effektforskel end ACE-studiet. I studiet er der observeret væsentlig flere hændelser end i ACE-studiet, og den absolutte effektforskel og det tilhørende konfidensinterval, overstiger den MKRF. Tiltroen til evidensen er 'meget lav' jf. GRADE-metodikken.

Fagudvalget bemærker at det randomiserede og observationelle forsøg ikke stemmer overens med hensyn til retningen på effekten. Fagudvalget bemærker, at studierne opfølgningstider er væsentlig forskellige (Median 3 år vs 8 år), hvorved en direkte sammenligning af studieresultaterne er svær. Ligeledes er studierne design forskellige, og dette er afspejlet i tiltroen til evidensen jf. GRADE.

På baggrund af ovenstående konkluderer fagudvalget at EVAR muligvis ikke medfører en klinisk relevant effektforskel fsva 'akut nyreskade', men at EVAR muligvis kan reducere risikoen for nyreskade efter længere opfølgningstid. Evidensen på effektforskellen på længere sigt er dog meget usikker.

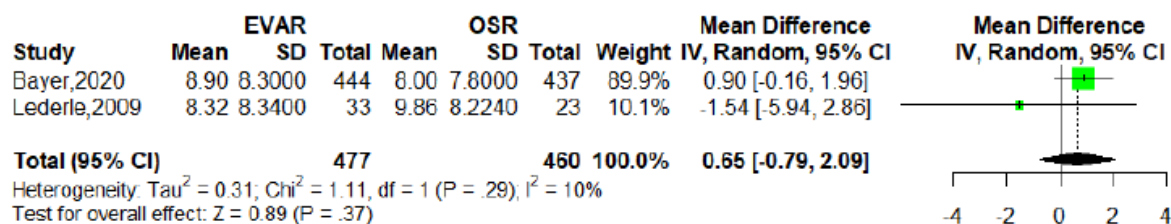
6.2.6.5 Seksuel dysfunktion

Ansøger har identificeret to studier der belyser seksuel dysfunktion. I ansøgningen beskrives fundne således:

2 randomiserede studier rapporterede seksuel dysfunktion ved hjælp af International Index of Erectile Function (IIEF), der er et spørgeskema, der anvendes til at måle alvorligheden af seksuel dysfunktion, hvor en højere score er et tegn på en mindre alvorlig tilstand (8,24). Meta-analysen viste en meget beskedne gennemsnitlig forskel, der heller ikke var statistisk signifikant (MD 0,65 [-0,79 – 2,09] p = 0,37) (Figur 20).

Ansøgningens afsnit 6.2.4.15

Ansøgers metaanalyse fremgår af Figur 10.



Figur 10 – Ansøgers metaanalyse af studier der belyser effekten af EVAR på seksuel dysfunktion.

Sekretariatet påpeger, at studiet af Bayer et al. [38] ikke er randomiseret. Ydermere, påpeges det af resultaterne fra artiklerne Bayer et al. [38] og Lederle et al. [20] er ombyttet i metaanalysen. Resultatet fra Bayer et al. [38] er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias, hvorfor det ikke tillægs yderligere vægt i indeværende rapport.

Fagudvalgets vurdering af 'seksuel dysfunktion'

I forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsrapporten har fagudvalget identificeret litteratur der belyser MKRF ved brug af instrumentet *international index of erectile dysfunction* (IIEF) [39]. Af studiet fremgår det at en forskel på 4 eller 7,27 anses som værende relevant for patienterne, afhængigt af beregningsmetoden. Fagudvalget påpeger, at patienterne i Rosen et al. [39] er nogle væsentlig andre end patienter med AAA i dansk klinisk praksis, men at størrelsesordenen på MKRF tilsiger, at forskellen på 0,9 point (95% KI -0,16; 1,96) fra Lederle et al. (OVER) [20] ikke er relevant. Tiltroen til evidensen er 'moderat' jf. GRADE.

På baggrund ovenstående bemærkning konkluderer fagudvalget, at EVAR sandsynligvis ikke medfører en relevant ændring i patienternes seksuelle dysfunktion, sammenlignet med åben kirurgi.

6.2.6.6 Tarmiskæmi

Ansøger har identificeret 10 studier der belyser risikoen for tarmiskæmi, heraf er 9 studier observationelle, og ét randomiseret. Ansøger beskriver fundne således:

10 studier rapporterede på andelen af patienter, der udviklede tarmiskæmi postoperativt (9,36,15,16,22,29,30,33,31,38). Meta-analysen viste af observationelle studier viste, at patienter behandlet med EVAR havde reduceret risiko for at udvikle tarmiskæmi (RR 0,27 [95% CI 0,19-0,39] $p < 0,01$, Risikoforskel pr. 1000 = -10,34 [95% CI -16,81 til -5,79], ACR 0,0149 [95% CI 0,009 – 0,0236]).

Det randomiserede studie rapporterede 1 og 2 event for hhv. EVAR og OSR, hvilket betød en ikke-signifikant risikoreduktion hos patienter behandlet med EVAR (RR 0,51 [95% CI 0,05 – 5,56], $p = 0,57$, Risikoforskel pr. 1000 = -2,20 [95% CI -25,26 til 55,04], ACR 0,0115 [95% CI 0,0029 – 0,0448]).

Ansøgningens afsnit 6.2.4.16

Sekretariatet bemærker, at for det randomiserede studie, beregner ansøger den ovenstående absolutte effektforskelle på baggrund af de relative forskelle. Dette er imidlertid ikke nødvendigt når resultaterne kommer fra ét studie. Det refererede studie er Prinssen et al. (DREAM) [17]. Ansøger angiver i ovenstående tekst hvor mange hændelser der er observeret. Dette resulterer i en absolut effekt på RD -0,56 %-point (95% KI -2,51; 1,38).

Herudover henviser ansøger til 9 observationelle studier, som er kombineret i en metaanalyse. Seks af studieresultaterne der er benyttet i metaanalysen er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias, hvorfor metaanalysen ikke er præsenteret i denne evalueringsrapport. I stedet afrapporteres kort resultater fra studier som ikke er fundet i 'kritisk' risiko for bias. Disse studier er Huang et al. [23], Schermerhorn et al. [24] og Yei et al. [26]. Studierne er vurderet som værende i hhv. 'moderat', 'moderat', og 'seriøs' risiko for bias. For detaljer om de observationelle studier henvises der til Tabel 4. Resultater fra de tre observationelle studier fremgår af Tabel 11.

Tabel 11 – Effektforskelle mellem EVAR og åben kirurgi for effektmålet 'tarmiskæmi', baseret på observationelle studier der ikke er i 'kritisk' risiko for bias. OSR: Åben kirurgi, RR: Relativ risiko. RD: Risiko difference. KI: Konfidensinterval.

Studie	Antal hændelser og patienter	Relativ effektforskel	Absolut effektforskel
Huang 2015 [23]	EVAR: 2/558	RR 0,33 (95% KI 0,067; 1,64)	RD -0,7 (95% KI -1,7; 0,2)
	OSR: 6/558		
Schermerhorn 2015 [24]	EVAR: 232/39966	RR 0,27 (95% KI 0,23; 0,31)	RD -1,5 %-point (95% KI -1,7; -1,39)
	OSR: 853/39966		
Yei et al., 2022 [26]	EVAR: 10/2842	RR 0,08 (95% KI 0,04; 0,15)	RD -3,9 %-point (95% KI -4,6; -3,1)
	OSR: 121/2842		

Fagudvalgets vurdering af 'tarmiskæmi'

Fagudvalget bemærker at den absolutte effektforskel fra DREAM-studiet ikke overstiger den MKRF, men at konfidensintervallet indeholder værdier der anses som værende klinisk relevante. Tiltroen er vurderet som værende 'lav' jf. GRADE.

I supplement til resultatet fra det randomiserede forsøg påpeger fagudvalget, at de observationelle studier generelt er i overensstemmelse hermed. Studierne indikerer at den relative forskel er stor, men i to af studierne er den absolutte forskel i risiko for tarmiskæmi ikke relevant. Yei et al. [26] finder en relevant forskel, men er behæftet med 'seriøs' risiko for bias jf. ROBINS-I.

På baggrund af ovenstående betragtninger finder fagudvalget, at der bør lægges størst vægt på resultatet fra RCT'et, og konkluderer at EVAR muligvis ikke medfører en klinisk relevant ændring i risikoen for at opleve tarmiskæmi, sammenlignet med åben kirurgi.

6.2.6.7 Proteseinfektion

Ansøger har identificeret tre studier der belyser risikoen for proteseinfektion. Af ansøgningen fremgår følgende:

3 studier rapporterede på risikoen for proteseinfektioner efter endt behandling (29,32,36). Meta-analysen af observationelle studier viste, at der var en øget risiko hos patienter behandlet med EVAR, men denne var ikke signifikant (RR 1,26 [95%

CI 0,21 – 7,55] $p = 0,8$, Risikoforskel pr. 1000 = 2,08 [95% CI -7,84 til 58,58], ACR 0,009 [95% CI 0,0051 – 0,0158]).

Det randomiserede studie rapporterede 1 og 2 event for hhv. EVAR og OSR, hvilket betød en ikke-signifikant Risikoforskel hos patienter behandlet med EVAR (RR 0,51 [95% CI 0,05 – 5,56], $p = 0,57$, Risikoforskel pr. 1000 = -2,20 [95% CI -25,26 til 55,04], ACR 0,0115 [95% CI 0,0029 – 0,0448]).

Baseret på de inkluderede studier er proteseinfektioner en relativ sjælden hændelse og det vil formentlig være nødvendigt med mere data for at kunne sige noget definitivt om risikoen.

Ansøgningens afsnit 6.2.4.17

Sekretariatet bemærker, at for det randomiserede studie, beregner ansøger den ovenstående absolutte effektforskelle på baggrund af de relative forskelle. Dette er imidlertid ikke nødvendigt når resultaterne kommer fra ét studie. Det refererede studie er Prinssen et al. (DREAM) [17]. Ansøger angiver i ovenstående tekst hvor mange hændelser der er observeret. Dette resulterer i en absolut effekt på RD -0,56 %-point (95% KI -2,51; 1,38).

Ansøger har ligeledes lavet en metaanalyse af to observationelle studier. Begge observationelle studier er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias, hvorfor disse ikke fremgår af denne evalueringsrapport.

Fagudvalgets vurdering af 'proteseinfektion'

Fagudvalget bemærker at den absolutte effektforskel fra DREAM-studiet ikke overstiger MKRF, men at konfidensintervallet krydser grænsen for en klinisk relevant reduktion i risikoen for proteseinfektion. Tiltroen til evidensen er 'lav' jævnfør GRADE.

På baggrund af dette, konkludere fagudvalget at EVAR sandsynligvis ikke medfører en klinisk relevant forskel i risikoen for proteseinfektion, sammenlignet med åben kirurgi.

6.2.6.8 Cancer

Ansøger har identificeret ét studie der belyser risikoen for cancer. Resultatet fra dette studie, Ettengruber et al., er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias, hvorfor resultatet ikke fremgår af denne rapport.

Fagudvalgets vurdering af 'cancer'

Fagudvalget bemærker, at resultatet fra studiet Ettengruber et al. [22] er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias. Der er derfor ikke identificeret evidens som pålideligt kan belyse EVARs effekt på risikoen for at få cancer.

Fagudvalgets vurdering af 'uønskede hændelser'

Effektmålet uønskede hændelser er belyst ved at afdække effektforskelle mellem EVAR og åben kirurgi på 8 forskellige uønskede hændelser. Delkonklusionerne for hver hændelser fremgår ovenfor.

På baggrund af resultaterne i ovenstående afsnit konkluderede fagudvalget at EVAR, for størstedelen af hændelserne, ikke medførte en relevant forskel i effekten sammenlignet med åben kirurgi. Tiltroen til evidensen varierede mellem 'lav' til 'moderat', jf GRADE, for evidensen fra randomiserede studier, mens tiltroen til evidens fra observationelle studier var 'meget lav' jf. GRADE. Fagudvalget bemærker at for hændelsen 'iskæmi i underekstremiteterne' medfører EVAR muligvis en klinisk relevant reduktion i risikoen sammenlignet med åben kirurgi.

På baggrund af resultaterne for hver hændelse, konkluderer fagudvalget at effekten af EVAR kan anses som sammenlignelig med åben kirurgi fsva uønskede hændelser.

6.2.7 Re-interventionsrate (vigtigt)

Af evalueringsdesignet fremgår det at ansøger bør beskrive effektforskelle mellem intervention og komparator i andelen af patienter der undergår en re-intervention op til 8 års opfølgningstid. I forbindelse med udarbejdelsen af evalueringsdesignet definerede fagudvalget at en forskel på 2 %-point anses som værende klinisk relevant.

Ansøger opgør re-interventionsraten efter både 4-8 år samt efter 8 års opfølgningstid. Fagudvalget vurderer at førstnævnte bedst belyser effektmålet som defineret i evalueringsdesignet.

Ansøger beskriver fundne således:

Der var 7 studier, der rapporterede andelen af patienter, der fik en reintervention i en 4-8 års periode (10,14,35,20,26,32,38). Meta-analysen viste af observationelle studier viste, at patienter behandlet med EVAR havde højere risiko for at have undergået en reintervention indenfor 4-8 år (RR 1,48 [95% CI 1,08 – 2,03] $p = < 0,01$, Risikoforskel pr. 1000 = 31,34 [95% CI 4,49 – 82,02], ACR 0,0693 [95% CI 0,0410 – 0,1149]) (Figur 23).

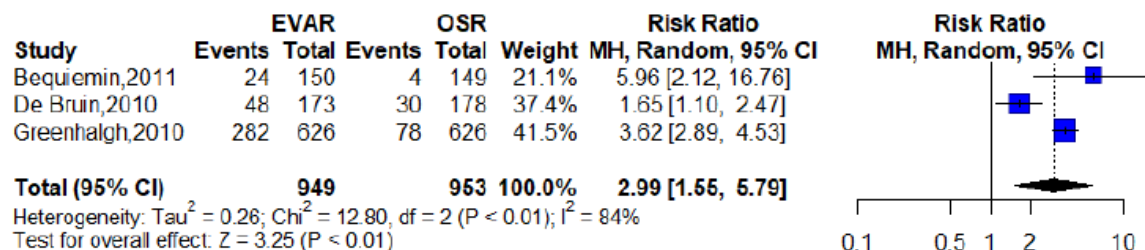
En meta-analyse af randomiserede studier viste en væsentligt større effekt (RR 2,99 [95% CI 1,55 – 5,79], $p = < 0,01$, Risikoforskel pr. 1000 = 163,83 [95% CI 31,35 – 549,63], ACR 0,0911 [95% CI 0,0386 – 0,2004]) (Figur 24).

Da der som tidligere nævnt er studier, der har vist en positiv udvikling i andelen af reinterventioner hos patienter behandlet med EVAR har vi desuden inkluderet en subgroup-analyse bestående udelukkende af studier, der afsluttede rekruttering for mindre end 10 år siden og var kohortestudier med propensity-matching. Dette havde

en markant betydning på størrelsen af effekten relativt til meta-analysen af randomiserede studier (RR 1,4 [95% CI 1,28 – 3,12] $p < 0,01$, Risikoforskel pr. 1000 = 19,92 [95% CI 5,8 – 52,55], ACR 0,0551 [95% CI 0,0252 – 0,1162]) (Figur 25).

Ansøgningens afsnit 6.2.4.20

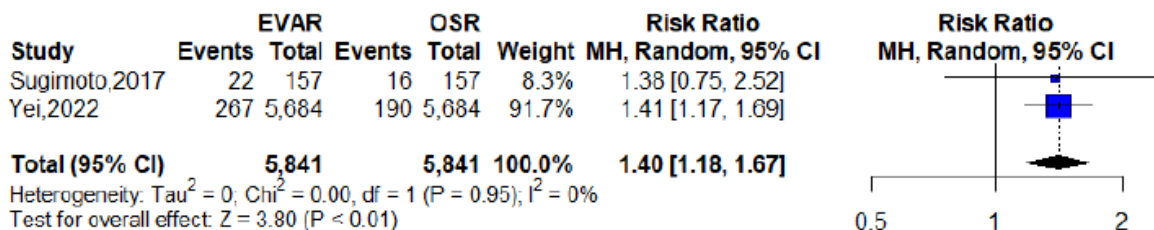
Ansøger har identificeret tre randomiserede forsøg der belyser dette effektmål. Ansøgers metaanalyse af disse studier fremgår af Figur 11.



Figur 11 -Ansøgers metaanalyse af randomiserede forsøg der rapporterer antal re-interventioner.

På baggrund af metaanalysen af randomiserede forsøg har ansøger beregnet den absolutte effektforskel til RD 16,38 %-point (95% KI 3,13; 54,9), ved at antage en hændelsesrate for åben kirurgi på 9,1% (95% KI 3,8; 20,04).

I supplement til ovenstående analyse har ansøger ligeledes identificeret 4 observationelle studier som belyser dette effektmål. Ansøger har lavet en sensitivitetsanalyse hvorved kun studier der benytter *propensity-score matching*, og som afsluttede rekruttering for mindre end 10 år siden, er inkluderet. Denne analyse fremgår af Figur 12.



Figur 12 – Ansøgers metaanalyse af observationelle studier der rapporterer antal re-interventioner.

Ansøger har beregnet den absolutte effektforskel på baggrund af de observationelle studier til RD 1,99 %-point (95% KI 0,58; 5,25), ved en antaget hændelsesrate for åben kirurgi på 5,5% (95% KI 2,5; 11,62).

Fagudvalgets vurdering af 're-interventionsrate'

Fagudvalget bemærker at metaanalysen af RCT-studier er behæftet med stor heterogenitet. Den absolutte forskel i effekten på baggrund af RCT-studier, overstiger den MKRF, og det samme er sandt for hele konfidensintervallet. Tiltroen til evidensen er 'moderat' jf. GRADE.

Ydermere bemærker fagudvalget, at ansøgers metaanalyse af observationelle studier indikerer en væsentlig reduktion i den relative risiko forskel i forhold til metaanalysen af RCT-studier. Den absolutte forskel fra denne analyse overstiger dog stadig MKRF, dog indeholder konfidensintervallet værdier der ikke anses som relevant. Tiltroen til evidensen er 'meget lav' jf. GRADE.

Fagudvalget konkluderer på baggrund af ovenstående, at EVAR sandsynligvis medfører en klinisk relevant stigning i risikoen for at få en re-intervention, sammenlignet med åben kirurgi.

6.3 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

Som beskrevet af afsnit 6.1.1, benytter ansøger sig både af systematiske oversigtsartikler, randomiserede forsøg samt observationelle studier. Jf. Behandlingsrådets metodevejledning for evaluering af sundhedsteknologi, er den inkluderede litteratur, vurderet i forhold til den interne validitet, ved anvendelse af relevante redskaber, og den eksterne validitet ved anvendelse af GRADE-metodikken. Vurderinger af intern validitet og GRADE er foretaget uafhængigt af to medarbejdere i sekretariatet.

6.3.1.1 Intern validitet

Vurderingen af evidensens interne validitet (bias) er foretaget med relevante tjeklister for hver studietype. Systematiske oversigtsartikler er vurderet ved brug af AMSTAR-2, randomiserede forsøg er vurderet ved brug af *Cochrane's Risk of Bias version 2.0*, og de observationelle studier er vurderet ved brug af *Cochrane's Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Intervention* (ROBINS-I).

Den systematiske oversigtartikel af Giannopoulos et al. [33] er vurderet ved brug AMSTAR-2 til at være af 'moderat' kvalitet. AMSTAR-2 værktøjet består af 16 spørgsmål om artiklens metodiske fremgangsmål og rapportering. Vurderingen resulterer i én af fire kategorier af tiltro: Høj, moderat, lav, og kritisk lav [40]. Vurderingen af Giannopoulos et al. fremgår af Tabel 12.

Tabel 12 - AMSTAR-2 vurderinger af systematiske oversigtsartikler der er brugt i ansøgningen

Reference	Publikation	Inkluderede studier	Grad af tiltro til artiklens resultater jf AMSTAR-2
Giannopoulos et al., 2022 [33]	<i>Cardiovascular revascularization medicine</i>	ACE	Moderat
		EVAR-1	
		DREAM	
		OVER	

Ydermere benytter ansøger sig af studiet Powell et al. [30], som udfører en metaanalyse med adgang til individuelle patientdata fra forsøgene EVAR-1, DREAM, OVER og ACE. Sekretariatet påpeger, at

da studiet har adgang til individuelle patientdata, er AMSTAR-2 ikke dækkende i forhold til at vurdere kvaliteten af denne metaanalyse, da nogle spørgsmål ikke kan anvendes til denne analysemetode. Sekretariatet påpeger at Powell et al. [30] genanalyserer data fra de fire forsøg, som er vurderet til at være i lav risiko for bias, og at artiklens metoder vurderes at være hensigtsmæssige til dette formål.

Risikoen for bias i RCT-studier vurderes ved brug af Cochrane's *Risk of Bias tool v2* (RoB2) [41], i overensstemmelse med Behandlingsrådets metodevejledning for evaluering af sundhedsteknologi. RoB2-værktøjet indeholder 5 domæner for bias, og resulterer i kategorier for risikoen for bias: lav, nogle bekymringer, og høj. Vurderingen af de inkluderede RCT-studier fremgår af Tabel 13. Hvor relevant, er vurderingen foretaget for enkelte effektmål.

Tabel 13 – Vurdering af risiko for bias i randomiserede forsøg. Domæne 1: Bias grundet randomiseringsprocessen. Domæne 2: Bias grundet protokolafvigelser. Domæne 3: Bias grundet manglende data. Domæne 4: Bias grundet måling af effektdata. Domæne 5: Bias grundet selektiv rapportering. Den overordnede risiko for bias er baseret på den lavest vurdering på tværs af domænerne.

Studie	Effektmål	Domæne 1	Domæne 2	Domæne 3	Domæne 4	Domæne 5	Overordnet risiko for bias
ACE	30 dages mortalitet	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
	Indlæggelses tid						
	Sårkomplikationer						
	Akut nyreskade						
	30 dages mortalitet	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
EVAR-1	2 års EQ-5D-3L	Lav	Lav	Lav	Nogle bekymringer	Lav	Nogle bekymringer
	10 års EQ-5D-3L	Lav	Lav	Nogle bekymringer	Nogle bekymringer	Nogle bekymringer	Nogle bekymringer
DREAM	30 dages mortalitet	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
	Indlæggelses tid						
	Sårkomplikationer						

	2 års EQ-5D-3L	Lav	Lav	Lav	Nogle bekymringer	Lav	Nogle bekymringer
OVER	30 dages mortalitet	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav

Risikoen for bias i de randomiserede forsøg er generel 'lav'. For enkelte effektmål er nogle studier behæftet med 'nogle bekymringer' fsva. risikoen for bias. Dette er mest udbredt i effektmål af subjektiv karakter, såsom patient-rapporteret livskvalitet, da patienterne ikke blindet. Ligeledes er der i nogle tilfælde nedgraderet for bekymring vedrørende risiko for bias grundet manglede effektdata, og uklarhed om bias grundet selektiv rapportering af resultater.

Risikoen for bias i de observationelle studier som ansøgers resultater bygger på, er vurderet ved brug af værktøjet *Cochrane's Risk of Bias In Non-randomised Studies of Intervention* v2 [42]. Vurderingerne af risikoen for bias foregår i to stadie; en præliminær vurdering, og en eventuel fuld vurdering. Den præliminære vurdering består af tre spørgsmål, og har til hensigt at frasortere studier (og studieresultater), som ikke er forsøgt justeret for confounding, der kan forekomme i observationelle studier. Vurderingen foretages på et konkret effekttestimat, hvorfor estimer fra det samme studie kan være forbundet med forskellige risici for bias. Hvor relevant er der derfor foretaget separate vurderinger. En fuld vurdering med værktøjet tager udgangspunkt i syv domæner. Hvad end der er foretaget en fuld eller præliminær vurdering, kan studieresultater ende i én af fire kategorier af risiko for bias: lav, moderat, seriøs og kritisk. Cochrane-samarbejdet anbefaler at studieresultater der vurderes i høj risiko for bias ikke anvendes som beslutningsgrundlag [27,28,42].

Aller studieresultater er først gennemgået den præliminære vurdering, for at vurderer om en fuld vurdering er nødvendig. Hvor relevant, er disse vurdering foretaget for hvert effektmål. Resultatet af den præliminære vurdering af resultaternes risiko for bias fremgår af Tabel 14.

Tabel 14 – Resultatet af den præliminære vurdering af risiko for bias i de observationelle studier, foretaget med ROBINS-I v2.

Studie (ref)	Effektmål	Risiko for bias
Bayer 2020 [38]	Seksuel dysfunktion	Kritisk
Behrendt 2017 [43]	Mortalitet 30 dage, Indlæggelsestid, Akut nyreskade, Tarm iskæmi	Kritisk
Castagno 2016 [44]	Mortalitet 30 dage, Indlæggelsestid, Akut nyreskade	Kritisk
Choi 2018 [32]	Median overlevelse, Mortalitet 30 dage, Indlæggelsestid, Reintervention 4-8 år	Kritisk
De la Motte 2013 [45]	Mortalitet 30 dage, Indlæggelsestid, Sårkomplikationer, Akut nyreskade, Tarm iskæmi, Proteseinfektion	Kritisk
Dovzhanskiy 2020 [46]	Tarm iskæmi	Kritisk
Epple 2023 [21]	Mortalitet >8 år, Overlevelse >8år, Indlæggelsestid, Myokardieinfarkt 4-9 år, Sårkomplikationer, Amputation, Akut nyreskade, Tarm iskæmi	Kræver fuld vurdering
Ettengruber 2022 [22]	Mortalitet >8 år, Cancer	Kritisk
Ettengruber 2022 [22]	Overlevelse >8 år	Kræver fuld vurdering

Huang 2015 [23]	Median overlevelse, Mortalitet >8 år, Overlevelse >8år, Indlæggelsestid, Iskæmi i underekstremiteterne, Tarm iskæmi	Kræver fuld vurdering
Hynes 2016 [47]	Mortalitet 30 dage, Indlæggelsestid, Sårkomplikationer	Kritisk
Lieberg 2022 [31]	Median overlevelse, Mortalitet 30 dage, Reintervention 4-8 år	Kritisk
Revuelta 2017 [48]	Mortalitet 30 dage, Indlæggelsestid, Akut nyreskade, Tarm iskæmi	Kritisk
Schermerhorn 2015 [24]	Median overlevelse, Mortalitet 30 dage, Mortalitet >8 år, Overlevelse >8år, Indlæggelsestid, Iskæmi i underekstremiteterne, Amputation, Akut nyreskade, Tarm iskæmi	Kræver fuld vurdering
Sugimoto 2017 [25]	Mortalitet 30 dage, Proteseinfektion, Reintervention 4-8 år	Kræver fuld vurdering
Thomas 2015 [37]	Mortalitet 30 dage, Myokardieinfarkt 4-9 år, Iskæmi i underekstremiteterne, Tarm iskæmi	Kritisk
Yei 2022 [26]	Iskæmi i underekstremiteterne, Reintervention 4-8 år	Kræver fuld vurdering
Hicks 2015 [49]	Mortalitet 30 dage	Kritisk

Elleve studier er vurderet som værende i 'kritisk' risiko for bias jf ROBINS-I værktøjet, da disse resultater ikke er forsøgt justeret for *confounding*. Seks studier indeholder resultater der kræver en fuld vurdering med ROBINS-I for at fastslå risikoen for bias. Resultaterne af disse vurderinger fremgår af Tabel 15.

Tabel 15 - Vurdering af risiko for bias i observationelle studier. Domæne 1: Bias grundet confounding. Domæne 2: Bias grundet klassificering af interventionsgrupper. Domæne 3: Bias grundet selektionsbias. Domæne 4: Bias grundet afvigelse fra protokollerede interventioner. Domæne 5: Bias grundet manglende data. Domæne 6: Bias i målingen af effektdata. Domæne 7: Bias i selektion af resultatet. Den samlede vurdering er baseret på den laveste vurdering på tværs af domæner.

Studie	Effektmål	Domæne 1	Domæne 2	Domæne 3	Domæne 4	Domæne 5	Domæne 6	Domæne 7	Samlet
Eppele 2023	Mortalitet >8 år, Overlevelse >8år, Indlæggelsestid, Myo 4-9 år, Sårkomplikationer, Amputation, Akut nyreskade, Tarm iskæmi, Reintervention 4-8 år	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Moderat	Moderat	Moderat
Ettengru-ber 2022	Overlevelse >8 år	Lav	Lav	Lav	Moderat	Lav	Moderat	Moderat	Moderat

Huang 2015	Median overlevelse, Mortalitet >8 år, Overlevelse >8år, Indlæggelsestid, Iskæmi i underekstremiteterne, Tarm iskæmi, Reintervention 4-8 år	Lav	Lav	Lav	Moderat	Lav	Moderat	Moderat	Moderat
Schermerhorn 2015	Median overlevelse, Mortalitet 30 dage, Mortalitet >8 år, Overlevelse >8år, Indlæggelsestid, Iskæmi i underekstremiteterne, Amputation, Akut nyreskade, Tarm iskæmi	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Moderat	Lav	Moderat
Sugimoto 2017	Mortalitet 30 dage	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
Sugimoto 2017	Proteseinfektion	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Seriøs	Lav	Seriøs
Yei 2022	Iskæmi i underekstremiteterne	Lav	Lav	Moderat	Lav	Lav	Lav	Lav	Moderat

6.3.1.2 GRADE vurdering

For at vurdere den overordnede tiltro til effektestimater og evidensen bagved, benyttes metoden *Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation* (GRADE). GRADE sammenfatter vurdering af studierne risiko for bias, med vurderingen af generaliserbarhed og andre svagheder i datagrundlaget. Specifikt foretages vurderinger med afsæt i 5 domæner: Risiko for bias, inkonsistens, indirekthed, unøjagtighed og publikationsbias. RCT-studier starter som evidens af høj kvalitet, og kan nedgraderes for hvert domæne. Observationelle studier start som evidens af lav kvalitet. GRADE vurderingen foretages for hvert effektmål, og resultere i kategorierne af tiltro: høj, moderat, lav og meget lav. Resultaterne af GRADE vurderinger er opdelt på RCT-studier og observationelle studier. Vurderingerne fremgår af Tabel 16 og Tabel 17.

Tabel 16 – GRADE vurdering af estimater fra randomiseret evidens. RR: Relativ risiko. RD: Risiko difference. HR: Hazard ratio. 'Alvorlig' repræsenterer nedgraderet med ét niveau, mens 'meget alvorlig' repræsenterer nedgradering på to niveauer. Årsager til nedgradering fremgår af fodnoter.

Effekt-mål (vigtighed)	Studiedesign (antal studier)	Kvalitetsvurdering					Antal patienter og hændelser		Effekt		Tillid
		Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekte evidens	Unøjagtighed	Publikationsbias	EVAR	Åben kirurgi	Relativ (95%KI)	Absolut (95%KI)	
30-dages mortalitet (kritisk)	Randomiseret kontrolleret studie (4)	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁴	Ikke detekteret		Antaget hændelsesrate: 3,7%	RR 0,31 (0,18; 0,55)	RD -2,536 %-point (-3,545; -1,695)	⊕⊕⊕○ Moderat
>8 års mortalitet (kritisk)	Randomiseret kontrolleret studie (3)	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁴	Ikke detekteret		Antaget hændelsesrate: 61,7%	RR 1,03 (0,98; 1,08)	RD 1,862 %-point (-1,187; 5,037)	⊕⊕⊕○ Moderat
Samlet overlevelse >8 år (kritisk)	Randomiseret kontrolleret studie (3)	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ⁵	Ikke detekteret		Antaget overlevelsesrate: 51%	HR 1,07 (0,89; 1,28)	RD -2,2 %-point (-8,4; 3,7)	⊕⊕○○ Lav

⁴ Konfidensintervallet overlapper MKRF, hvorved både værdier der repræsenterer en klinisk relevant effekt, og ingen effekt er mulige.

⁵ Konfidensintervallet indeholder værdier der repræsenterer klinisk relevant forværring og forbedring i effekten.

Helbredsrelateret livskvalitet (2 år, EQ-5D-3L) (kritisk)	Randomiseret kontrolleret studie (3)	Alvorlig ⁶	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	878	852	-	MD 0 (-0,03; 0,02)	⊕⊕⊕○ Moderat
Indlæggelsestid (kritisk)	Randomiseret kontrolleret studie (3)	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	763	749	-	MD -5,18 dage (-6,93; -3,42)	⊕⊕⊕⊕ Høj
Myokardieinfarkt (vigtig)	Randomiseret kontrolleret studie (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁷	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ⁵	Ikke detekteret	6/150 (4%)	4/149 (2,7%)	RR 1,49 (0,43; 5,17)	RD 2,252 %-point (-1,803; 13,597)	⊕○○○ Meget lav
Uønskede hændelser (vigtig)											
Sårkomplikationer	Randomiseret kontrolleret studie (2)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁸	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ⁵	Ikke detekteret		Antaget hændelsesrate:	RR 0,17 (0; 11,82)	RD -1,38 %-point (-26,51; 44,74)	⊕○○○ Meget lav

⁶ Evidensgrundlaget er behæftet med risiko for bias i sådan en grad at tiltroen resultatet sænkes.

⁷ Kun ét studie belyser dette effektmål for denne sammenligning.

⁸ Der er observeret stor heterogenitet mellem de inkluderede studiers resultater, i sådan en grad at det sænker tiltroen til resultatet.

Amputa- tion	Randomise- ret kontrolle- ret studie (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁷	Ikke alvorlig	Ikke alvor- lig	Ikke detekte- ret	1/444 (0,2%)	3/437 (0,7%)	RR 0,33 (0,03; 3,14)	RD -0,46 %-point (- 1,35; 0,42)	⊕⊕⊕○ Moderat
Seksuel dysfunk- tion (målt med IIEF- 5)	Randomise- ret kontrolle- ret studie (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁷	Ikke alvorlig	Ikke alvor- lig	Ikke detekte- ret	444	437		MD 0,9 point (- 0,16; 1,96)	⊕⊕⊕○ Moderat
Iskæmi i underek- tremitte- terne	Randomise- ret kontrolle- ret studie (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁷	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁴	Ikke detekte- ret	37/444 (8,3%)	20/437 (4,6%)	RR 1,82 (1,07; 3,09)	RD 3,75 %-point (0,52; 6,9)	⊕⊕○○ Lav
Tarmis- kæmi	Randomise- ret kontrolle- ret studie (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁷	Ikke alvorlig	Ikke alvor- lig	Ikke detekte- ret	1/171 (0,6%)	2/174 (1,1%)	RR 0,51 (0,05; 5,56)	RD -0,56 %-point (- 2,51; 1,38)	⊕⊕○○ Lav
Protese- infektion	Randomise- ret kontrolle- ret studie (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁷	Ikke alvorlig	Ikke alvor- lig	Ikke detekte- ret	1/171 (0,6%)	2/174 (1,1%)	RR 0,51 (0,05; 5,56)	RD -0,56 %-point (- 2,51; 1,38)	⊕⊕○○ Lav
Akut ny- reskade	Randomise- ret kontrolle- ret studie (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁷	Ikke alvorlig	Ikke alvor- lig	Ikke detekte- ret	3/150 (2%)	1/149 (0,7%)	RR 2,98 (0,31; 28,32)	RD 1,32 %-point (- 1,26; 3,92)	⊕⊕○○ Lav
Re-interventionsrate											

Re-interventions-rate (4-8 år) (vigtig)	Randomiseret kontrolleret studie (3)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁸	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	Antaget hændelsesrate: 9,1%	RR 2,99 (1,55; 5,79)	RD 16,38 %-point (3,13; 54,9)	⊕⊕⊕○ Moderat
---	--------------------------------------	---------------	-----------------------	---------------	---------------	-----------------	-----------------------------	----------------------	-------------------------------	-----------------

Tabel 17 - GRADE vurdering af estimater fra observationelt evidens. RR: Relativ risiko. RD: Risiko difference. HR: Hazard ratio. 'Alvorlig' repræsenterer nedgraderet med ét niveau, mens 'meget alvorlig' repræsenterer nedgradering på to niveauer. Årsager til nedgradering fremgår af fodnoter.

Effektmål (vigtighed)	Studiedesign (antal studier)	Kvalitetsvurdering					Antal patienter og hændelser		Effekt		Tillid
		Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekte evidens	Unøjagtighed	Publikationsbias	EVAR	Åben kirurgi	Relativ (95%KI)	Absolut (95%KI)	
30-dages mortalitet (kritisk)	Observationelle studier (2)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁹	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	Schermerhorn et al og Sugimoto et al er uenige om retningen på effekten, og om hvorvidt EVAR har en klinisk relevant ændring på effekten				⊕○○○ Meget lav
>8 års mortalitet (kritisk)	Observationelle studier (3)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁹	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	Epple, Huang og Schermerhorn finder meget forskellige resultater, og er uenige om hvorvidt EVAR medfører en klinisk relevant effekt sammenlignet med åben kirurgi				⊕○○○ Meget lav
Samlet overlevelse	Observationelle studier (4)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁹	Ikke alvorlig	Kan ikke vurderes	Ikke detekteret	-	-	HR 1,07 (0,98 – 1,18)	Ukendt	Kan ikke vurderes

⁹ Der er observeret stor og betydelig heterogenitet mellem de inkluderede studier, i sådan en grad at det sænker tiltroen til evidensen.

>8 år (kritisk)										
Indlæggelsestid (kritisk)	Observationelle studier (3)	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	Studierne er enig om retningen af effekten, samt at der findes en klinisk relevant effekt i alle studier.			
										⊕⊕○○ Lav
Myokardieinfarkt (vigtig)	Observationelle studier (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig ¹⁰	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	429/4793 (9.0%)	420/4600 (9.1%)	RR 0.98 (0.86 to 1.11)	RD -0,17 %-point (-1,3; 0,98)
										⊕○○○ Meget lav
Iskæmi I underkølede strømmer (vigtig)	Observationelle studier (3)	Ikke alvorlig	Alvorlig ⁹	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	1726/39966 (4.3%)	4531/39966 (11.3%)	RR 0.38 (0.36 to 0.40)	RD -0,14 %-point (-0,87; 0,59)
										⊕○○○ Meget lav
Amputationer (vigtig)	Observationelle studier (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig ¹⁰	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	15/39966 (0.0%)	43/39966 (0.1%)	RR 0.35 (0.19 to 0.63)	RD -0,07 %-point (-1; 0,03)
										⊕○○○ Meget lav
Akut nyreskade (vigtig)	Observationelle studier (1)	Ikke alvorlig	Alvorlig ¹⁰	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke detekteret	1726/39966 (4.3%)	4531/39966 (11.3%)	RR 0.38 (0.36 to 0.40)	RD -7,01 %-point (-7,4; -6,6)
										⊕○○○ Meget lav

¹⁰ Kun ét studie belyser dette effektmål, hvilket sænker tiltroen til resultatet.

Tar- miskæmi (vigtig)	Observati- onelle stu- dier (3)	Alvorlig ¹¹	Alvorlig ⁹	Ikke alvorlig	Ikke alvor- lig	Ikke detekte- ret	Haung, Schermerhorn og Yei ses at være moderat uenige om hvorvidt der ses en relevant forskel i effekten, dog er heterogeniteten stadig stor				⊕○○○ Meget lav
Re-intervet- tionsrate (vigtig)	Observati- onelle stu- dier (2)	Alvorlig ¹¹	Ikke alvor- lig	Ikke alvorlig	Alvorlig ¹²	Ikke detekte- ret	-/5841	-/5841	RR 1.40 (1.17 to 1.67)	RD 1,99 %- point (0,58; 5,25)	⊕○○○ Meget lav

¹¹ Et eller flere af de bagvedliggende studier er behæftet med risiko for bias i en sådan grad, at det sænker tiltroen til evidensen.

¹² Konfidensintervallet overlapper MKRF, hvorved både værdier der repræsenterer en klinisk relevant effekt, og ingen effekt er mulige.

6.4 Fagudvalgets samlede vurdering

I indeværende afsnit gennemgår fagudvalget kort resultaterne vedrørende EVAR's kliniske effekt og sikkerhed sammenlignet med åben kirurgi, og giver deres samlede vurdering herfor.

Fagudvalget bemærker at effekten af EVAR sammenlignet med åben kirurgi, for mange effektmål bedst belyses gennem de randomiserede forsøg der er inkluderet i evalueringen. For visse effektmål findes observationelle studier hvortil risikoen for bias er moderat, og som kan supplere resultaterne fra RCT-studierne.

I ovenstående afsnit er det belyst at EVAR medfører en klinisk relevant reduktion i patienternes mortalitet på kort sigt, og at effekten af EVAR er ækvivalent med åben kirurgi efter længere tid, dog er evidensen for langtidsmortalitet mere usikkert. Tiltroen til evidensen bag disse konklusioner er hhv. 'moderat' og 'lav' til 'meget lav' jf. GRADE. Ligeledes blev der ikke fundet en forskel i effekten mellem EVAR og åben kirurgi for effektmålet 'livskvalitet' målt med EQ-5D-3L, og tiltroen hertil var 'moderat'. Evalueringen viste at EVAR sandsynligvis medfører en reduktion i patienternes indlæggelsestid på omkring 5 dage (GRADE: Høj). For effektmålet 'myokardieinfarkt' viste evidensen at EVAR potentielt kunne medføre en reduktion i patienternes risiko for at opleve myokardieinfarkt, men tiltroen hertil er 'meget lav'.

Effektmålet 'uønskede hændelser' blev besvaret med belysningen af effekten for specifikke eksempler herpå. Generelt blev der ikke fundet en klinisk relevant forskel i effekten af EVAR for disse hændelser, med undtagelse af hændelsen 'iskæmi i underekstremiteterne', hvor evidensen viser at EVAR muligvis medfører en stigning risikoen. Tiltroen til evidensen for de 'uønskede hændelse' varierede fra 'lav' til 'moderat' jf. GRADE, og hændelsen 'cancer' kunne ikke belyses. Til sidst viste evalueringen en klinisk relevant forskel i risikoen for at skulle have en re-intervention, i favør af åben kirurgi.

Fagudvalget vurderer, ud fra et samlet billede af EVAR's kliniske effekt og sikkerhed, sammenlignet med åben kirurgi, at EVAR kan anses som værende ligeværdig med åben kirurgi.

7 Patientperspektivet

Fagudvalget har i evalueringsdesignet beskrevet tre temaer for patientperspektivet, som ansøger har skullet belyse i ansøgningsmaterialet. Disse fem temaer har til formål at belyse patienters præferencer, livskvalitet samt tilgængelighed og ulighed. Fagudvalget har beskrevet, at de tre temaer skal belyses med udgangspunkt i kvalitativ evidens fra patienter, der har haft erfaring med behandling af abdominale aortaaneurismer ved enten EVAR eller åben kirurgi. Temaerne og beskrivelsen heraf, fra tabel 2 i evalueringsdesignet for evaluering af EVAR, kan ses nedenfor:

Tema	Beskrivelse
Patientpræferencer og opfattelse af risici	Ansøger skal belyse patientens præferencer ift. behandlingsmulighederne, herunder patientens oplevelse af indflydelse på og deltagelse i de behandlingsmæssige beslutninger. I den forbindelse skal ansøger inddrage patienters opfattelse af risici forbundet med de mulige behandlingsmetoder.
Livskvalitet	Ansøger skal belyse, hvilke konsekvenser de forskellige behandlingsmuligheder har ift. patienters oplevelse af livskvalitet. Ansøger skal belyse emnet ud fra informationer af kvalitativ karakter.
Tilgængelighed og ulighed	Fagudvalget vurderer, at ansøger skal forholde sig til, om der kan være udfordringer i forbindelse med tilgængelighed og forekomst af ulighed for særlige patientgrupper ifm. behandlingen med EVAR og åben kirurgi. Ansøger skal i denne forbindelse belyse den geografiske variation på tværs af landet ift. adgang til behandlingerne og hvilken konsekvens dette har for patienterne.

7.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for Patientperspektivet er baseret på otte videnskabelige artikler suppleret med kvalitative data fra et udført interview af ansøger. Datagrundlaget præsenteres separat i de følgende afsnit. Nedenstående udklip præsenterer ansøgers samlede datagrundlag, der er anvendt til belysning af patientperspektivet og de beskrevne temaer jf. evalueringsdesignet.

Reference (forfatter, (år) Land)	Formål	Metode	Population	Intervention	Komparator
Berman 2011 [50]	Design og pilotteste et beslutningsvær ktøj til patienter med AAA	Patienterne svarer på graden af viden og beslutningskon flikt fra 0-100	Patienter der modtog OSR eller EVAR ifm. AAA	Viden og beslutningskon flikt efter afprøvning af beslutningsvær ktøj	Viden og beslutningskon flikt før afprøvning af beslutningsvær ktøj

Jones 2022 [51]	Identifikation af faktorer der har indflydelse på patienters præferencer af type af operation – inddelt efter "før beslutningshjælpemidler og før operation, "efter beslutningshjælpemidler og før operation" og "efter beslutningshjælpemidler og efter operation"	Kvalitativ analyse og behandling af de åbne svar fra et spørgeskema i undersøgelsen PROVE-AAA	Patienter med AAA større end 5 cm, som både fysiologisk og anatomisk var i stand til begge operationer	Præference for EVAR	Præference for OSR
--------------------	---	---	--	---------------------	--------------------

Eid 2022 [52]	Samme som ovenstående	Spørgeskema fra undersøgelsen PROVE-AAA angående præferencer inddelt i præferencekategorier	Samme som ovenstående	Præference for EVAR	Præference for OSR
---------------	-----------------------	---	-----------------------	---------------------	--------------------

Berman 2008 [53]	Undersøge hvilken information der var vigtig for patienternes beslutning om hvilken operation, de skulle modtage + identifikation af måder hvorpå man kan forbedre processen med informeret samtykke.	Interviews med åbne og brede spørgsmål for at få skabt patienternes narrativ	Patienter med AAA, som havde gennemført enten EVAR, OSR eller afvist operation	Patienters narrativer omkring præferencer for operation	Lægens beslutning af operation
---------------------	---	--	--	---	--------------------------------

Machin 2023 [54]	Undersøgelse af landskabet af viden om fælles beslutningstagning for patienter med AAA	Review af eksisterende litteratur	Patienter med AAA, der gennemgik operation		
---------------------	--	-----------------------------------	--	--	--

Pettersson 2019 [55]	Undersøge patienter velbefindende, følelsen af sammenhæng og deres oplevelser efter OSR eller EVAR efter 1 måned, 1 år og 2 år	1) Malina's 5 specific questions concerning experiences	Patienter med AAA som blev behandlet med EVAR eller OSR fra Sverige	Patienter der modtog EVAR	Patienter der modtog OSR
		of the surgery, 2) (6ESQ) and recovery after surgery developed by the author. 3) the SOC questionnaire and clinical data from the Swedish vascular register			

Fra EVAR-ansøgning s. 31-32

7.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Ansøger beskriver, at litteraturen til belysningen af patientperspektivet er tilvejebragt via den udlevere søgestreng til ansøger. Ansøger har derefter foretaget en screeningsproces, som inkluder fuldtekst-screening.

Foruden in- og eksklusionskriterierne angivet i evalueringsdesignet for nærværende evaluering, har ansøger valgt at ekskludere studier ældre end 15 år. Dette er sket på baggrund af antagelse om, at behandling og effekt af behandling er forandret siden behandlingsmetodikken oprindeligt blev implementeret.

Ansøger har inkluderet et PRISMA flowdiagram, der visualiserer screeningsprocessen af den inkludere litteratur til patientperspektivet.

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier

Fagudvalget accepterer ansøgers litteratursøgning og anvendelsen af inkluderede publicerede studier.

7.1.1.1 Databehandling og analyse

Til belysningen af patientperspektivet, har ansøger anvendt en narrativ afrapportering og inkluderet citater og uddrag fra hhv. det angivne datagrundlag samt ikke-oplistet datakilder jf. ansøgers tabel 6 (reference 14, 52, 53 og bilag 11.9.), med det formål at belyse de oplistede temaer i evalueringsdesignet for nærværende evaluering.

7.1.2 Interview

Ansøger har foretaget indhentning via interviews med udvalgte danske klinikere, som suppleres til belysningen af patientperspektivet.

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse

Fagudvalget vurderer, at ansøgers anvendelse af udtalelser fra udvalgte klinikere til belysning af patientperspektivet er misvisende. Fagudvalget mener, at brugen af udtalelser fra klinikere til belysning af patientperspektivet er behæftet med væsentlig bias og ikke er anvendelig til belysning af patientperspektivet.

De udtalelser, som ansøger benytter til belysning af patientperspektivet, har fagudvalget placeret i bilag 12.2.

7.2 Resultatgennemgang

I nedenstående afsnit præsenteres de væsentligste fund fra ansøgers belysning af emnerne vedrørende patientperspektivet, som er angivet i evalueringsdesignet. Resultaterne er afrapporteret narrativt. Hvor ansøgningen direkte adresserer emnerne fra evalueringsdesignet, er der medtaget udsnit fra ansøgningen. Efter hvert emne præsenteres fagudvalgets vurdering heraf.

7.2.1 Patientpræferencer og opfattelse af risici

Med udgangspunkt i artiklen fra Jones et al. [51] angiver ansøger følgende beskrivelse af patientpræferencer i kortsigtet og langsigtet præferencer samt primære og sekundære:

"En artikel deler præferencerne op i kortsigtet (tiden og frygten før og under hospitalsindlæggelse), langsigtet (kroniske og medicinske følger samt overlevelse), råd og erfaring samt andet (herunder mangel på information). Præferencerne er yderligere opdelt efter om det var primære eller sekundære præferencer for patienterne.

Patienterne listede oftest de 'kortsigtede bekymringer' som primære og de 'langsigtede bekymringer' som de sekundære. 'Råd og erfaring' og 'andet' blev mest listet som sekundære bekymringer.

Som primær bekymring har en patient noteret: "Recovery time at home, I would take the doctor's advice". Denne er kategoriseret som en kortsigtet bekymring og en bekymring der hører under råd og erfaring.

Som sekundær bekymring var der en patient der noterede: "The need for further surgery with EVAR". Denne var kategoriseret som en langsigtet bekymring.

Andre eksempler på bekymringer, der blev noteret var: "Likelihood of survival, I would take the doctor's advice", "Bad experience with friends open repair" og "Don't want to be awake in operation (42)"

Fra EVAR-ansøgning s. 33

Ansøger supplerer til patienters præferencer baseret på data fra Eid et al. [52]:

"I en anden undersøgelse viste at størstedelen af patienterne svarede at lægens råd havde størst betydning for præferencen mellem EVAR og OSR. For dem der havde præference for EVAR havde omfanget af indgrebet stor betydning. For dem, der havde præference for OSR, havde komplikationerne stor betydning (41)"

Fra EVAR-ansøgning s. 33

Ansøger identificerer fire temaer i Bermann et al. [53], der relateres til patienters (med AAA) oplevelse af informerede samtykke. Nedenfor vil hvert identificeret tema blive præsenteret med ansøgers tilhørende understøttelse.

Første tema omhandler patienters oplevelse af begrænset muligheder:

"Det første centrale tema, der blev identificeret var, at patienterne ikke værdsatte omfanget af deres muligheder og følte at en operation var det eneste rigtige at gøre. Et eksempel på dette tema er en patient, der udtalte sig: "There was no other option other than the surgery. It was either that or live on a daily basis knowing that you could die at any second, and you can't live that way (40)."

Fra EVAR-ansøgning s. 33

Det andet tema understøtter ansøger med udgangspunkt i Machin et al. [54]

"Det andet centrale tema i Bermans artikel, der blev fundet var, at patienterne udviste, at de ikke følte sig tilstrækkeligt informeret forud for beslutningen. Et eksempel på en patient, der udtalte sig om dette er:" Not being really knowledgeable of what the heck this all was all about I just put myself in their hands really because I didn't know what to ask (40)."

"Et review undersøger hvad der findes omkring emnet og finder frem til fælles temaer. Patientens præferencer for fælles beslutningstagen ser ikke ud til at blive imødekommet i den kliniske praksis. Mængden af information til patienterne var dårlig, og patienterne var ikke informeret om alle mulige behandlinger. Værktøjer til beslutningstagen understøtter en fælles beslutningstagen for patienterne (43)"

Det tredje tema præsenteres nedenfor:

"Det tredje centrale tema, der blev fundet i Bermans artikel var, at det var forskelligt fra patient til patient, hvilket omfang og indhold af information, de ønskede. Nogle ønskede at vide detaljerede informationer og andre ville gerne delegere opgaven til fx familiemedlemmer. Et eksempel på en patient, der ønskede detaljerede informationer var: "There are some people that don't want to know anything. They don't want to know what your insides look like. We wanted to know everything. Where it was. What connected to what.". Modsat udtaler en anden patient sig: "At the time I really didn't want to know too much about the risks of surgery . . . Now my daughter was pretty good. My daughter was there, and there were some conversations that I didn't hear...(40)"

Fra EVAR-ansøgning s. 34

Og fjerde tema:

"Det sidste tema, man fandt i denne undersøgelse, var at tillid til lægen havde en betydning for hele processen. Et eksempel på dette var en patient, der udtalte sig: "Number one, I trusted the doctor. I had faith in him, and he would tell you point blank. He explained everything and made me come back two or three times before it was done. "I just left it in their hands. I'm that kind of a person anyway. I have faith in them, you know? (40)"

Fra EVAR-ansøgning s. 34

For temaet "patientpræferencer og opfattelse af risici", baserer ansøger også belysningen på en artikel af Petterson et al. [55]:

"Et andet studie undersøger patienters oplevelser med operationen for AAA. Patienterne skulle svare på 5 spørgsmål, og svarene er indsamlet både 1 måned, 1 år og 2 år efter operationen:

Spørgsmål 1: Jeg fortryder operationen. Efter en måned svarede 0% af dem der fik EVAR ja til dette og 3% af dem, der fik OSR, svarede ja. Efter et år var det samme resultat men efter 2 år var der 0% i begge grupper der svarede ja til det.

Spørgsmål 2: Operationen er min hårdeste oplevelse nogensinde. Efter 1 måned svarede 15% af dem der fik EVAR ja til dette og 39% af dem, der fik OSR, svarede ja. Efter 1 år var der 3% af dem der fik EVAR der svarede ja til det og 0% af dem der fik åbenkirurgi. Efter 2 år var der 0% i begge grupper der svarede ja til det.

Spørgsmål 3: Jeg har det værre nu end før operationen. Efter 1 måned svarede 18% af dem der fik EVAR ja til det og 39% af dem der fik OSR. Efter 1 år var der 10% af dem der fik EVAR, der svarede ja til det og 8% af dem, der fik OSR, svarede ja. Efter 2 år var der 13,5% af dem der fik EVAR der svarede ja til det og 8% af dem der fik OSR.

Spørgsmål 4: Jeg bekymrer mig stadig om komplikationerne. Efter 1 måned svarede 21% af dem der fik EVAR ja til og 19,5% af dem der fik OSR. Efter 1 år var der 19,4% af dem der fik EVAR, der svarede ja til det og 5,3% af dem, der fik OSR, svarede ja. Efter 2 år var der 13% af dem der fik EVAR der svarede ja til det og 13,5% af dem der fik OSR.

Spørgsmål 5: Jeg synes at opfølgningen efter operationen var problemfyldt. Efter 1 måned svarede 6,5% af dem der fik EVAR ja til og 19% af dem der fik OSR. Efter 1 år var der 16% af dem der fik EVAR, der svarede ja til det og 8% af dem, der fik OSR, svarede ja. Efter 2 år var der 11% af dem der fik EVAR der svarede ja til det og 11% af dem der fik OSR (44)"

Fra EVAR-ansøgning s. 35

Ansøger inddrager afslutningsvist følgende, baseret på Berman et al. [50], for understøttelse af ovenstående:

"En anden undersøgelse understøtter ovenstående omkring fordelene ved værktøjer til beslutningstagen. Der er foretaget en pilottest af et beslutningsværktøj ved at undersøge viden og beslutningskonflikt før og efter afprøvning af værktøjet. Efter afprøvningen af værktøjet udviste patienterne en klar forståelse af deres muligheder. Der var færre spørgsmål, end det ofte er tilfældet uden brug af værktøjet og

spørgsmålene var mere fokuseret og viste at patienterne var mere informerede. Efter beslutningsværktøjet var den tid, kirurgen brugte på samtalen om informeret samtykke, kortere, og patienterne forlod mødet og virkede klare og sikre på den beslutning, de havde truffet (39)”

Fra EVAR-ansøgning s. 35

Fagudvalgets vurdering af patientpræferencer og opfattet risici:

Fagudvalget vurderer at udtalelser fra udvalgte klinikere ikke repræsenterer patienters præferencer i valget mellem hhv. EVAR og OSR. Udtalelserne er anført i bilag 12.2 og vil ikke indgå i fagudvalgets vurdering.

Fagudvalget vurderer at ud fra de inkluderede studier og andet relevant data, kan der ikke skabes en tydelig belysning af patienternes præferencer mellem behandlinger.

7.2.2 Livskvalitet

Ansøger angiver, at det ikke har været muligt at angive kvalitativ litteratur om patienters livskvalitet i forbindelse med behandling ved enten EVAR eller OSR. Ansøger henviser til kvantitative data på livskvalitet i afsnittet om klinisk effekt og sikkerhed.

Fagudvalgets vurdering af livskvalitet

Fagudvalget accepterer at ansøger henviser til afsnittet for klinisk effekt og sikkerhed, hvad angår aspektet om livskvalitet.

7.2.3 Tilgængelighed og ulighed

Ansøger angiver også for dette tema, at det ikke har været muligt at fremfinde litteratur på dette emne. Ansøger har valgt at inkludere data fra ansøgers afholdte interviews. Nedenfor følger ansøgers belysning af dette emne.

”Dog er klinikerne, som blev interviewet, blevet bedt om at forholde sig til dette emne. Det bliver fremhævet på alle hospitalerne, at der kan være geografisk ulighed. Dette opstår, fordi nogle hospitaler kun har kompetencer til at udføre den ene form for behandling. En kliniker fra OUH foreslår endda, at der skal oprettes centre, der specialiserer sig indenfor en bestemt behandling, så man kan sende patienterne derhen, hvor de rette kompetencer findes.

Ingen af klinikerne oplever, at der er ulighed i hvilken behandling, der bliver tilbudt til forskellige patientgrupper udover hvis deres anatomi og fysiologi kun gør dem egnet til en af behandlingerne (51)”

Fra EVAR-ansøgning s. 35-36

Fagudvalgets vurdering af tilgængelighed og ulighed

Fagudvalget vurderer, at der kan forekomme ulighed, da der ses en forskel i behandlingstilbud i Danmark. Derudover vurderer fagudvalget, at der er svært med udgangspunkt i den eksisterende litteratur og viden at beskrive konkrete årsager til uligheden.

Fagudvalget bemærker at belysning af "tilgængelighed" bør kunne aflæses jf. tilgængelig information fra "LPR karbasen", og opfordrer til brugen af denne til fremtidig belysning.

7.2.4 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

De to single-arm observationelle studier, der er anvendt i belysningen af patientperspektivet (Berman 2011 og Eid 2022 [50,52]) er ikke blevet systematisk evidenskvalitetsvurderet, da de anvendte værktøjer til vurdering af evidenskvalitet ikke kan appliceres herpå.

Til at vurdere risikoen for bias i kvalitative studier er der anvendt Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP er anvendt på to inkluderede kvalitative studier, som resulterede i en relativt høj metodisk og rapporteringsmæssig standard. Fagudvalget vurderer derfor, at disse to inkluderede kvalitative datakilder grundlæggende, er pålidelig i forhold til belysningen af patientperspektivet.

De resterende tre inkluderede studier til belysningen af patientperspektivet er evidenskvalitetsvurderet ved hjælp af værktøjerne AMSTAR-2 eller ROBINS-I. Begge vurderinger viser, at der er meget lav eller kritisk tiltro til evidensens kvalitet.

Fagudvalget vurderer overordnet at resultatet af evidenskvalitetsvurderingerne er forventelige. Det metodiske fundament af studier til belysning af patientperspektivet er præget af en vis form for usikkerhed, hvad angår evidenskvalitet, når de aktuelle værktøjer appliceres.

7.3 Fagudvalgets samlede vurdering

Fagudvalget vurderer at den eksisterende evidens ikke giver indsigt i, hvilke præferencer patienter har for behandling med enten EVAR eller OSR. Samlet set er den anvendte evidens til belysning af patientperspektivet af begrænset kvalitet, med undtagelse af enkelte eksempler. Derudover påpeger fagudvalget, at ansøger bør have aflæst data fra "LPR Karbasen" til belysning af forskellighed i fordelingen mellem EVAR og OSR på tværs af landet.

Fagudvalget understreger kraftigt, at interviewdata fra en begrænset og selekteret gruppe af klinikere ikke kan bruges til belysning af patienters præferencer for behandling.

Fagudvalgets samlet vurdering for belysningen af patientperspektivet er, at der ikke entydigt kan peges på en præference blandt patienter for behandling med enten EVAR eller OSR, når der tages udgangspunkt i den tilgængelig evidens på tidspunktet for nærværende evaluering.

Fagudvalget kan ikke udelukke, at der forekommer en ulighed for behandlingstilbuddene i Danmark. De præcise årsager til uligheden kan på nuværende tidspunkt ikke entydigt defineres ud fra den eksisterende litteratur eller viden.

8

Organisatoriske implikationer

Fagudvalget har i evalueringsdesignet beskrevet tre temaer for perspektivet organisatoriske implikationer, som ansøger har skulle belyse i ansøgningsmaterialet. Disse tre temaer har til formål at belyse de organisatoriske forhold eller forandringer ud fra et nationalt perspektiv således beskrivelser af emnerne er gældende for hele landet og ikke kun én region eller ét hospital. Såfremt dette ikke er muligt, skal ansøger tydeligt angive hvis et emne er baseret på information fra én afdeling, ét hospital eller én region.

Fagudvalget har beskrevet, at de tre temaer skal belyses med udgangspunkt i publiceret kvalitativ evidens. Såfremt der ikke eksisterer publicerede studier eller rapporter til belysning af de definerede emner, skal ansøger belyse emnerne med udgangspunkt i anden evidens/information f.eks. af kvalitativ karakter fra interviews og/eller ekspertudtalelser af sundhedsprofessionelle, der har erfaring med EVAR, åben kirurgi og standard medicinsk behandling.

Temaerne og beskrivelsen heraf, fra tabel 3 i evalueringsdesignet for evaluering af EVAR, kan ses nedenfor:

Tema	Beskrivelse
Forløbsbeskrivelse	Ansøger skal udarbejde forløbsbeskrivelser for patienter, som falder indenfor populationen i PICO'en (for denne evaluering) og som behandles med EVAR eller åben kirurgi. Forløbsbeskrivelserne bør inkludere en komparativ tilgang til, hvordan et forløb med EVAR adskiller sig fra et forløb med åben kirurgi. Derudover bør forløbsbeskrivelserne bl.a. indeholde, men er ikke begrænset til, involveret personale og dets ressourceforbrug, herunder forundersøgelser, udførsel af procedurer, post-operativ behandling og kontrolforløb som f.eks. ultralydsundersøgelser, akutte henvendelser fx ved implantatokklusion, post-kirurgiske infektioner mv.
Oplæring og kompetencevedligeholdelse	Ansøger skal beskrive, om anvendelsen af EVAR og åben kirurgi kræver særlige kvalifikationer, oplæring og vedligeholdelse af personalekompetencer set i forhold til hinanden. I sammenhæng hermed skal ansøger forholde sig til, hvilket kompetenceløft eller tab af kompetencer, der forventes blandt behandlere, og om niveauet af kompetencevedligeholdelse ændres såfremt EVAR eller åben kirurgi udbredes eller tilbydes i mindre grad, sammenlignet med nuværende praksis.
Etablering og kapacitet	Ansøger skal forholde sig til, hvordan en udbredelse eller afgrænsning af EVAR og åben kirurgi forventeligt vil påvirke organisering af patientforløbene og kapaciteten på

	de enkelte hospitaler, sammenlignet med den nuværende situation. Ansøger forventes herunder at forholde sig til eventuelle kapacitetsmæssige ændringer i forhold til operationsstuer, sengepladser, ændringer i personalesammensætninger mv.
--	--

8.1 Datagrundlag og analyse

Datagrundlaget for Organisatoriske Implikationer er baseret på syv datakilder, heriblandt et interview foretaget af ansøger. Datagrundlaget præsenteres separat i de følgende afsnit. Nedenstående udklip præsenterer ansøgers samlede datagrundlag, der er anvendt til belysning af organisationsperspektivet og de beskrevne temaer jf. evalueringsdesignet.

Reference	Studietype/ type af data	Formål med studiet/ dataindsamlingen	Kontekst (År, sted, hvem)	Respondenter (antal, karakteristika)	Komparator
George et al (2022) [56]	Et observationelt kohorte studie. Review af offentlig tilgængelige data.	Undersøge hvordan EVAR-adoption har påvirket samtidig uddannelse af åben abdominal aorta kirurgi (OAR).	2006-2017 på uddannelseshospitaler USA.	Operation for aorta aneurismer, aortofemorale bypass eller aortoiliac occlusive disease.	Ikke angioplast
Sundaram et al (2023) [57]	Patientdata fra "the Guthrie Healthcare System".	Analyse af de vaskulære tilfælde for at afgøre, om institution kan støtte oprettelsen af karkirurgisk uddannelse.	2016-2021	2578 ud af de 6100 procedurer (42,3%) mødte mindst ét af de definerede krav for vaskulære kirurger.	6100 udvalgte behandlinger
Elsayed et al., 2023 [58]	Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) data om vaskulære operationer.	Analyse af tendenser i behandling for aorta aneurismer og at vurdere deres implikationer på kvaliteten af karkirurgisk uddannelse.	2002-2019 og 2013-2019.	Antallet af OAR hvert år.	Antallet af EVAR hvert år.

Reference	Studietype/ type af data	Formål med studiet/ dataindsamlingen	Kontekst (År, sted, hvem)	Respondenter (antal, karakteristika)	Komparator
Ullery et al., 2012 [59]	Online spørgeskema omkring den opfattede ændring i glæden og komfortniveauet af EVAR vs. OSR.	Undersøgelse af hvordan implementeringen af EVAR har påvirket glæden og komfortniveauet ved EVAR vs. OSR.	Data er indsamlet i 2010 med 382 amerikanske kirurger, der svarer på spørgeskemaet.	Kirurger, der er uddannet efter 2000, hvor EVAR blev implementeret.	Kirurger, der er uddannet før 2000, hvor EVAR blev implementeret.
Dua A. et al., 2014 [60]	Data fra Nationwide Inpatient Sample (NIS) til indhentning af data omkring operationer af patienter med aorta aneurismer.	Forsøg på at fremskrive reduktionen i antallet af operationer med OSR og den potentielle betydning for den fremtidige uddannelse af karkirurger.	Data omkring antal operationer. Data er indhentet fra mellem 2000 og 2011.	Udviklingen i antal operationer med EVAR.	Udviklingen i antal operationer med OSR.
Kosiorowska et al., 2020 [61]	Patienter der gennemgik EVAR fra "the Department of Cardiovascular Surgery" i Freiburg i Tyskland.	Undersøge hvorvidt en kirurg under uddannelse kan udføre EVAR lige så effektivt og sikkert som en specialist.	Data blev indsamlet mellem 2016 og 2018.	51 udannede karkirurger.	45 der var under uddannelse.
Povlsen et al., 2024	Ekspertudtalelser om nuværende praksisser om oplæring og kompetencevedligeholdelse samt etablering og kapacitet	Interview af klinikere fra Danmark.	Klinikere fra de fem universitetshospitaler i Danmark	Fem ekspertudtalelser om nuværende praksisser om oplæring og kompetencevedligeholdelse samt etablering og kapacitet	

Fra EVAR-ansøgning s. 37-38

8.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Ansøger beskriver, at litteraturen til belysningen af perspektivet organisatoriske implikationer er tilvejebragt via den samme tilgang som de øvrige perspektiver jf. s. 10. i ansøgningen.

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier

Fagudvalget accepterer ansøgers litteratursøgning og anvendelsen af inkluderede publicerede studier.

8.1.1.1 Databehandling og analyse

Til belysningen af perspektivet organisatoriske implikationer, har ansøger anvendt en narrativ afrapportering og inkluderet citater og uddrag fra hhv. det angivne datagrundlag samt ikke-oplistet datakilder jf. ansøgers tabel 5, med det formål at belyse de oplistede temaer inden for perspektivet organisatoriske implikationer fra evalueringsdesignet for nærværende evaluering.

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse

Fagudvalget accepterer og godkender ansøgers databehandling og analyse af inkluderet studier.

8.1.2 Interview

Ansøger har foretaget et interview med udvalgte klinikere fra universitetshospitalerne i de fem regioner. Ansøger har angivet nedenstående interviewguide som bilag til ansøgningen under afsnit 12.2.3.1. (s. 201).

Tema	Interviewspørgsmål
Introduktion	• <u>Indhold</u>: Interviewet omhandler dine erfaringer om behandling af abdominale aorta aneurismer med henholdsvis EVAR og åben kirurgi • <u>Anonymitet</u>: Dit navn anonymiseres, men vil fremgå på hospitals- eller regionsniveau. • <u>Båndoptagelse</u>: Interviewet optages på bånd og transkriberes efterfølgende. Såfremt det ønskes, kan transkriptionen fremsendes til dig til gennemlæsning • <u>Tid</u>: Interviewet forventes at tage maks en time • Efter interviewet sendes en patientforløbsbeskrivelse til kvalificering og eventuel udfoldelse – er det ok? • Har du nogle spørgsmål inden vi går i gang?
Status for behandling af aorta aneurismer	• Hvad er jeres nuværende praksis til patienter med AAA? • Hvilken behandling anvender i mest til jeres patienter – EVAR eller åben kirurgi?
Personalekompetencer	• Kræver henholdsvis EVAR og åben kirurgi særlige kvalifikationer, oplæring og vedligeholdelse af personalekompetencer set i forhold til hinanden? • Hvordan tænker du om kompetenceløft eller –tab samt kompetencevedligeholdelse blandt behandlere såfremt EVAR eller åben kirurgi udbredes eller tilbydes i mindre grad, sammenlignet med nuværende praksis.
Etablering og kapacitet	• Hvordan vil en afgrænsning af enten EVAR eller åben kirurgi forventeligt påvirke organisering af patientforløbene og kapaciteten sammenlignet med nuværende praksis her på dit hospital? • Hvordan vil en udbredelse af enten EVAR eller åben kirurgi forventeligt påvirke organisering af patientforløbene og kapaciteten sammenlignet med nuværende praksis her på dit hospital? ○ Kapacitetsmæssige ændringer: operationsstuer, sengepladser, ændringer i personalesammensætninger mv.
Ulighed og manglende tilgængelighed for patienterne	• Hvordan er adgangen for patienterne til henholdsvis EVAR og åben kirurgi? • Forekommer der udfordringer med tilgængelighed for særlige patientgrupper i forhold til behandlingen med EVAR og åben kirurgi? ○ Ulighed
Fælles beslutningstagning	• Hvordan forholder I jer til patientens præferencer vedrørende behandlingsmuligheder? • Hvordan er jeres oplevelse, at patienterne interesserer sig for de forskellige behandlingsmuligheder?

Ansøger har angivet en kort beskrivelse af informanternes karakteristika, der inkluderer:

- Universitetshospital (geografi)
- Titel
- Afdeling

Yderligere karakteristika eller tilgang for udvælgelsen af anvendte informanter, hvilket vurderes at kunne have betydning for den indsamlede data, er ikke angivet.

Fagudvalgets vurdering af dataindsamlingsmetode

Fagudvalget understreger, at ansøger ikke har inkluderet en beskrivelse af, hvordan de udvalgte informanter er rekrutteret til det gennemførte interview. Dette betyder, at fagudvalget ikke kan afvise, at data kan være behæftet med bias eller primært afspejler informanternes personlige holdninger.

Fagudvalget vurderer, at den anvendte dataindsamlingsmetode er relevant til belysning af organisatoriske forhold. Fagudvalget vurderer, at på baggrund af manglende gennemsigthed af rekruttering til det gennemførte interview, at den indsamlede data afspejler personlige holdninger fra en selekteret gruppe af klinikere

8.1.2.1 Databehandling og analyse

Ansøger har ikke angivet, hvordan data fra gennemført interview er behandlet og analyseret. Det vurderes, at de anvendte interviewspørgsmål er konstrueret med udgangspunkt i evalueringsdesignet for nærværende evaluering. Ansøger har derefter foretaget en narrativ afrapportering af interviewdata til belysning af temaer under perspektivet organisatoriske implikationer.

Fagudvalgets vurdering af databehandling og analyse

Fagudvalget vurderer, at anvendelsen af narrativ afrapportering af interviewdata til belysning af temaerne under dette perspektiv er acceptabel.

Dog understreger fagudvalget at ansøger bør have italesat de væsentlige metodiske forhold, der forårsager usikkerheder og manglende overførbare af interviewdata til nærværende belysning af patientnære forhold.

8.2 Resultatgennemgang

I nedenstående afsnit præsenteres de væsentligste fund fra ansøgers belysning af emnerne vedrørende Organisatoriske implikationer, som er angivet i evalueringsdesignet. Resultaterne er afrapporteret narrativt. Hvor ansøgningen direkte adresserer emnerne fra evalueringsdesignet, er der medtaget udsnit fra ansøgningen. Efter hvert emne præsenteres fagudvalgets vurdering heraf.

8.2.1 Oplæring og kompetencevedligeholdelse

Ansøger præsenterer følgende om udviklingen i brugen af hhv. EVAR og OSR, med udgangspunkt i data fra kilde 46 og 45.

"En artikel undersøger en tendens, der viser, at der er stigende brug af EVAR (102%) og faldende brug af OSR (60%) i USA. Artiklen forudser at der i fremtiden skal introduceres yderligere træningsprogram i OSR, for at de nyuddannede får de tilstrækkelige kompetencer. Dette forventes at kunne overføres til en dansk kontekst, da Danmark også er under lignende medicinsk udvikling.

En anden undersøgelse forudser, at der vil være et faldende antal af operationer med OSR i oplæring af nye karkirurger på grund af udviklingen i det faldende antal operationer med OSR og stigende antal operationer med EVAR"

Fra EVAR-ansøgning s 39

Dette italesætter ansøger som problematisk med følgende beskrivelse med udgangspunkt i kilde 47 og 51.

"Denne tendens kan være problematisk ifm. uddannelse af nye vaskulære læger. Antallet af åben aorta-rekonstruktion for "aortoiliac occlusive disease" har været stigende, hvilket kompenserer for det faldende antal operation for AAA med OSR. Derfor er antallet af årlige åbne aorta-rekonstruktioner på undervisningshospitaller forblevet tilstrækkelige til at opfylde minimumskravene for uddannelse af nye kirurger. Hertil har både Riget, OUH og AUH, bekymringer for et væsentlig kompetencetab af OSR blandt faggrupperne, da OSR kræver en del erfaring for at kunne vedligeholde kompetencen. Hertil foreslår Riget og OUH, at man kunne få specialiseret centre, fx et specialiseret center for kompleks aortakirurgi (OSR eller EVAR)"

Fra EVAR-ansøgning s. 39

Ansøger præsenterer følgende om kompetencebehov til udførslen af hhv. EVAR og OSR, med udgangspunkt i kilde 48, 50 og 51.

"Det viser sig derudover, at kirurger under uddannelse kan gennemføre EVAR lige så effektivt som en specialist. Derfor bør de blive involveret i praksissen fra et tidligt stadie. Dertil har klinikere fra SUH, AUH, Riget og AAUH udtalt, at OSR kræver mere oplæring og vedligeholdelse af personalekompetencer end EVAR, herunder at OSR kræver flere operationer førend man er oplært sammenlignet med EVAR.

Et studie har undersøgt kirurgers oplevelse med EVAR og OSR for kirurger der var uddannet før og efter 2000, hvor EVAR blev indført. Kirurger der havde udført flere operationer med EVAR end OSR var mere tilbøjelig til at have glæde ved at udføre EVAR. Kirurger, der gennemførte uddannelsen før 2000, havde ikke mere glæde ved det ene frem for det andet.

Kirurger, der afsluttede uddannelsen før 2000 og kirurger, og som udførte flere operationer med OSR end EVAR, var mere komfortable med OSR. Kirurger, der udførte flere operationer med EVAR end OSR, var mere tilbøjelige til at være komfortable med EVAR"

Fra EVAR-ansøgning s. 39

Fagudvalgets vurdering af oplæring og kompetencevedligeholdelse

Fagudvalget er enig i ansøgers devise om, at øget brug af enten EVAR eller OSR, som eventuel følge af anbefaling for nærværende evaluering, har en betydning for oplæring og kompetencefor- skydning blandt de kirurgerne, som foretager behandlinger. Fagudvalget vurderer, at dette er forventeligt for udviklingen og øget ibrugtagning af udvalgte behandlinger.

Fagudvalget vurderer at udtalelserne fra det gennemførte interview er politiseret og ikke har en re- levans for belysningen af dette tema.

8.2.2 Etablering og kapacitet

Ansøger beskriver følgende om udviklingen i behandlingsaktiviteter og påvirkning af oplæring af va- skulære læge, på baggrund af data fra kilde 49:

"I USA er der stort behov for vaskulære læger, da der er stigende antal patienter, der har behov for behandlinger. En undersøgelse fra USA konkluderer nemlig, at der ikke bliver udført nok åbne abdominale tilfælde til at understøtte træningen af nye læger, hvilket er paradoksalt med det stigende behov for flere vaskulære læger. Dette for- ventes også at være en sammenhæng, der skal observeres i Danmark. Det faldende antal af operationer med OSR forventes at påvirke uddannelsen af nye karkirurger."

Fra EVAR-ansøgning s. 39-40

Ansøger inkluderer følgende om udbredelsen af hhv. EVAR og OSR på universitetshospitalerne i Danmark samt ressourcekapacitet, på baggrund af udtalelser fra ansøgers afholdte interview:

"Riget og SUH påpeger begge, at de følger europæiske guidelines, hvor EVAR alle- rede er beskrevet som førstelinjebehandling. Dog har SUH ikke kapacitet i form af personalekompetencer til at udføre EVAR. Patienter på SUH, som henvises til EVAR behandling, henvises til enten OUH, Riget eller AUH afhængig af kompleksiteten. En Kliniker fra SUH tilføjer anbefaler dertil, at den bedste model for både patienter og afdelinger vil være at regionerne har kompetencen og erfaring til at tilbyde begge modaliteter (OSR og EVAR). De andre universitetshospitaler har personalekompe- tencer til at udføre EVAR. Klinikerne fra Riget tilføjer, at OSR kræver betydeligt flere ressourcer total set (sengepladser, ITA) end EVAR"

Fra EVAR-ansøgning s. 40

Afslutningsvist for dette tema inkluderer ansøger følgende om patientforløbene på baggrund af ud- talelser fra ansøgers afholdte interviews:

"Om patientforløbene påpegede AAUH, at ved EVAR behandlingen følger mere ad- ministrativt arbejde, da det blandt andet kræver bestilling af stent og kontrolforløb af patienter med EVAR-behandling, hvilket OSR ikke gør. At der er mere kontrolforløb efter behandling med EVAR end OSR har både AAUH, AUH, OUH og Riget påpeget. Derudover påpegede Riget, at nye guidelines anbefaler flere kontroller efter OSR end tidligere. Dog bliver udviklingen af kontrolforløbene forhåbentlig mere differentierede med fokus på patienternes individuelle behov, men det skal baseres på data og det vil derfor gå langsomt førend det kan vurderes.."

Fagudvalgets vurdering af etablering og kapacitet

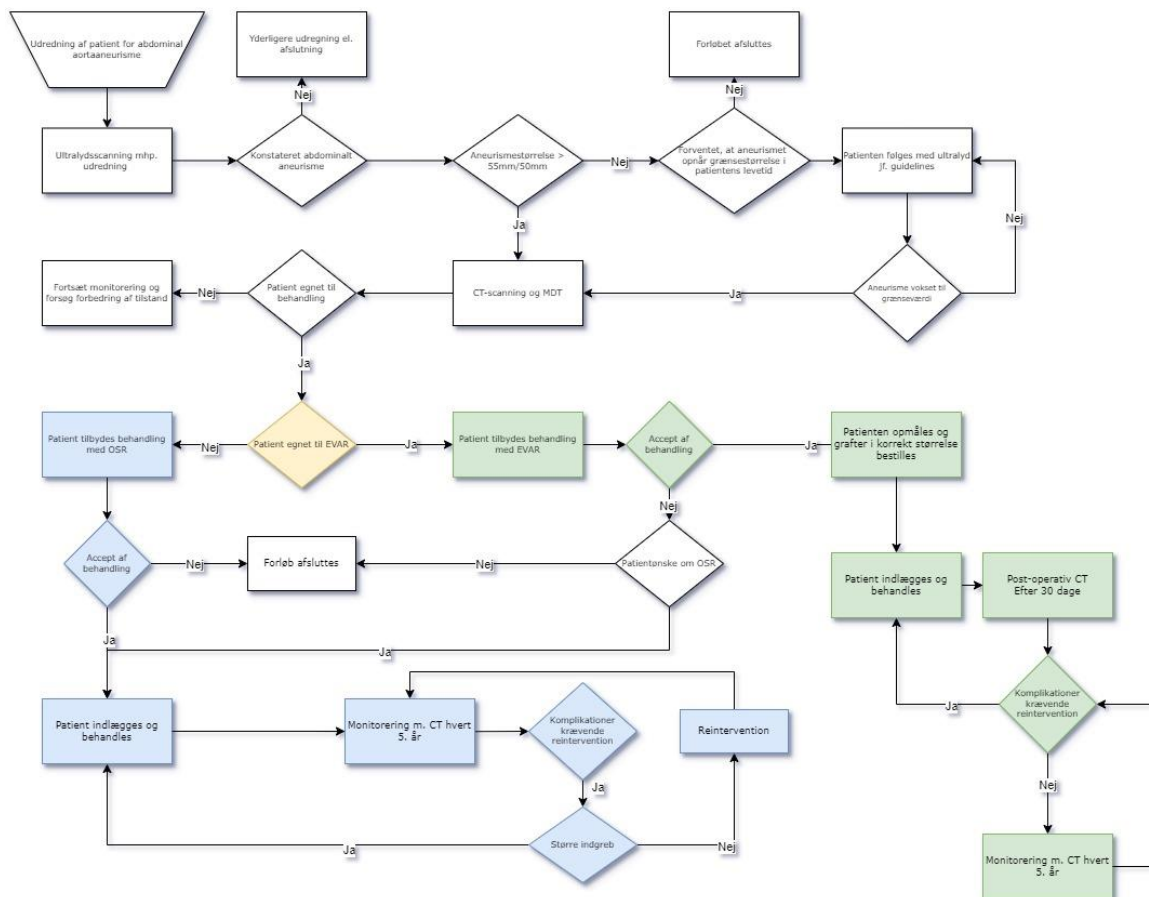
Fagudvalget påpeger, at patienters valg af behandling ofte afhænger af, hvilke behandlingsmuligheder, der er tilgængelige på det nærmeste sygehus. Fagudvalget vurderer derfor, at en øget centralisering af behandlingen kan medføre visse udfordringer og vurderer en risiko for øget ulighed i behandlingen.

Fagudvalget vurderer, at der på nuværende tidspunkt er kapacitet til at yde behandling med EVAR og bemærker, at EVAR allerede er etableret på fem ud af de syv afdelinger, der har kompetence til at udføre behandlingen.

Fagudvalget vurderer endvidere, at de inkluderede udtalelser fra de gennemførte interviews vedrørende ressourcekapacitet primært afspejler informanternes personlige holdninger.

8.2.3 Forløbsbeskrivelse

Ansøger har til dette tema inkluderet nedenstående overordnet grafisk repræsentation af forløbene for hhv. EVAR og OSR. Figuren er baseret på registreringspraksis på Aarhus Universitetshospital.



I tillæg til figuren, inkluderer ansøger følgende uddybende beskrivelse::

"Uafhængigt af behandlingsmodalitet undergår patienterne indledningsvist et forløb, hvor de diagnosticeres og der undersøges om aneurismet har nået grænseværdien for operation. Hvis ikke aneurismet har en størrelse, hvor operation er indikeret følges de med ultralyd. Har aneurismet nået en størrelse, hvor kirurgi er indikeret, bliver patienten scannet med CT og kommer på MDT, hvor de diskuteres. I tilfælde, hvor patienten er egnet til behandling, vil der på baggrund af patientens tilstand og forventet restlevetid blive tilbudt behandling med EVAR, OSR eller begge.

Herefter adskiller forløbene sig afhængigt af, hvilken behandlingsmodalitet, der tilbydes patienten. Tilbydes patienten EVAR skal der inden indgrebet foretages en opmåling, sådan at der kan klargøres eller bestilles grafter i den korrekte størrelse. Når patienten er opmålt og er klar til indgrebet indlægges de og indgrebet foretages. EVAR er typisk associeret med en kort indlæggelsestid, der ikke involverer tid på intensiv. 30 dage efter indgrebet foretages der en post-operativ CT, hvor det vurderes, om der er komplikationer, der kræver reintervention. Hvis ikke, følges patienten med CT hvert 5. år.

Tilbydes patienten OSR henvises de til indlæggelse på karkirurgisk afdeling, hvor indgrebet foretages. OSR er associeret med en længere indlæggelse både på almindeligt sengeafsnit og på intensiv og repræsenterer derfor et større forbrug af sengekapacitet end EVAR. Efter operationen anbefales patienten at foretage genoptræning i eget hjem. Der foretages ikke post-operativ CT, men patienten følges i stil med EVAR med CT hvert 5. år."

Fra EVAR-ansøgning s. 41

Fagudvalgets vurdering af forløbsbeskrivelse

Fagudvalget vurderer, at figuren illustrerer det overordnede forløb for patienter, der modtager hhv. EVAR og OSR. Fagudvalget bemærker, at figuren ikke afspejler de forskellige regionale opfølgingsstrategier, der forekommer for behandling med hhv. EVAR og OSR.

8.2.4 Fagudvalgets vurdering af evidensens kvalitet

Til at vurdere risikoen for bias i de inkluderede studier til belysning af organisatoriske implikationer, er værktøjet, ROBINS-I, anvendt. Det har været muligt at anvende værktøjet på tre ud af syv inkluderede studier. I alle tre tilfælde er evidenskvaliteten fundet "kritisk". Fagudvalget vurderer, at dette er forventeligt da værktøjet ROBINS-I ikke er direkte applicerbart på denne type af studie.

De resterende fire inkluderede studier er ikke blevet evidenskvalitetsvurderet på baggrund af manglende applicerbarhed af anvendte værktøjer til evidenskvalitetsvurdering.

Fagudvalget vurderer overordnet at resultatet af evidenskvalitetsvurderingerne på de inkluderede studier er forventelige. Det metodiske fundament af studier til belysning af perspektivet organisatoriske implikationer er præget af en vis form for usikkerhed, hvad angår evidenskvalitet, når de aktuelle værktøjer appliceres.

Hvad angår anvendelse af udtalelser fra det ansøger afholdt interview, stiller fagudvalget sig skeptisk til anvendelsen heraf. Denne vurdering beror på den manglende gennemsigthed i rekruttering og repræsentativiteten.

8.3 Fagudvalgets samlede vurdering

Fagudvalget vurderer, at udtalelser fra det gennemførte interview, som i høj grad er anvendt til be-
lysning af flere temaer under perspektivet organisatoriske implikationer, er forbundet med en stor
grad af mistillid. Dette er med udgangspunkt i ansøgers manglende redegørelse for rekruttering af
informanter og repræsentativitet, hvad angår antallet af adspurgte informanter. Med disse forhold in
mente, kan fagudvalget ikke afvise at udtalelserne kan være politiseret og forbundet med en grad af
bias, hvilket medvirker til begrænset anvendelse i nærværende evaluering.

Fagudvalget anerkender at øget brug af enten EVAR eller OSR, som følge af en anbefaling fra Rådet
i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, har en betydning for oplæring af nye kirurger og kompetence-
forskydning blandt de kirurger, som allerede foretager behandlingerne. Fagudvalget bemærker, at
dette er forventeligt og en præmis for udviklingen og øget ibrugtagning af visse typer af behandlinger.

Fagudvalget bemærker, at der i øjeblikket tilbydes EVAR på fem ud af syv afdelinger i Danmark.
Dette er udtryk for en eksisterende kapacitet og kompetence til at yde behandling med EVAR, og
såfremt EVAR skal være tilgængelige på alle syv afdelinger i Danmark, som har den nødvendige
kompetence, er dette et spørgsmål om politisk vilje. Fagudvalget vurderer, at en øget centralisering
af EVAR på et udvalgt antal af afdelinger, vil kunne påvirke patienters præference. Fagudvalget
vurderer, at en øget centralisering kan medvirke til øget ulighed og reduceret tilgængelighed for re-
levante patienter.

9 Sundhedsøkonomi

9.1 Datagrundlag og analyse

Ansøger har indsendt en *cost-utility analyse* (CUA) og en *omkostningseffektivitetsanalyse* (CEA), der estimerer de inkrementelle omkostninger henholdsvis pr vundet kvalitetsjusteret leveår (*quality-adjusted life years*; QALY) og leveår ved behandling (*health-related*) med EVAR sammenlignet med OSR til behandling af patienter med AAA uden ruptur. Datagrundlaget for perspektivet vedrørende sundhedsøkonomi er bl.a. baseret på fund fra Klinisk effekt og sikkerhed, interne data fra AUH og kliniske studier. Desuden har ansøger gennemgået den tilgængelige litteratur på området. Datagrundlag og analyse gennemgås i de følgende afsnit.

9.1.1 Litteratursøgning og inkluderede studier

Behandlingsrådet leverede resultatet af den systematiske litteratursøgning efter sundhedsøkonomisk litteratur bestående af 2371 artikler. Ansøgers intention var at konstruere en sundhedsøkonomisk model, der så vidt muligt afspejlede dansk praksis og ved brug af danske data. Ansøger har derfor haft fokus på at inkludere studier/artikler, der kunne anvendes i en diskussion af resultaterne af analysen. Dette resulterede i, at ansøger ikke bearbejdede den screenede litteratur yderligere efter screening på titel og abstract. Ansøger har ikke beskrevet in- og eksklusionskriterier.

Fagudvalgets vurdering af litteratursøgning og inkluderede studier

Fagudvalget bemærker, at litteratur udelukkende er blevet screenet pba. titel og abstract, hvilket kan have resulteret i eksklusion af brugbar litteratur. Fagudvalget vurderer, at dette ikke er af indflydelsesrig karakter for datagrundlaget og resultater indenfor det sundhedsøkonomiske perspektiv og accepterer derved resultatet af litteratursøgningen.

9.2 Sundhedsøkonomisk analyse og model

I overensstemmelse med evalueringsdesignet sammenligner ansøger EVAR med OSR. Ansøger har indsendt en *cost-utility analyse* (CUA) og en *cost-effectiveness analyse* (CEA), der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (*quality-adjusted life years*; QALY) og vundne leveår ved behandling med EVAR sammenlignet med OSR til patienter med AAA uden ruptur som er egnet til behandling.

9.2.1 Analyseperspektiv og tidshorisont

Ansøger har udarbejdet de sundhedsøkonomiske analyser med et begrænset samfundsperspektiv med en livstidshorisont, svarende til 32 år. Ansøger har ikke beskrevet i ansøgningen, hvorvidt omkostningerne og effekterne (QALYs og leveår) er diskonteret. Sekretariatet vurderer, ud fra den tilsendte excel-model, at ansøger har diskonteret med en rente på 3,5%, ekskl. det første år af analysens tidshorisont.

Fagudvalgets vurdering af analyseperspektiv og tidshorisont

Fagudvalget vurderer, at ansøger har udført de sundhedsøkonomiske analyser i overensstemmelse med specifikationerne i evalueringsdesignet og Behandlingsrådets metodehåndbog.

Fagudvalget bemærker, at ansøgers tidshorisont er ualmindelig lang, hvis man tager patienternes gennemsnitsalder i betragtning. Ansøger har fortsat tidshorisonten til patienterne er 107 år gamle, hvilket fagudvalget finder usandsynligt for patientgruppen. Fagudvalget vurderer, at den lange tidshorisont ikke er af signifikant betydning for resultatet, da der i de sidste år af modellen medregnes meget få patienter.

9.2.2 Population

De sundhedsøkonomiske analyser er udarbejdet med inputs fra studierne fra Kliniske effekt og sikkerhed. Ansøger vurderer, at eftersom størstedelen af patienterne i de inkluderede studier består af mænd (>90%), baseres modellen udelukkende på mænd. Sekretariatet forstår derfor modellen som om at ansøger ikke inkorporerer de angivne data vedr. kønsrelateret perioperativ mortalitet i Tabel 8 i ansøgningen. Gennemsnitsalderen for patientpopulationen er baseret på data fra Aarhus Universitetshospital. Analysens resultater er derfor gældende for en patientpopulation bestående af mænd med en gennemsnitsalder på 75 år.

Fagudvalgets vurdering af population

Fagudvalget bemærker, at patientpopulationen udelukkende er baseret på mænd, hvilket ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis, hvor fagudvalget vurderer at 10-20% af patientpopulationen består af kvinder. Det er fagudvalgets vurdering at kvinder med AAA der behandles med EVAR eller OSR generelt har dårligere outcome sammenlignet med mænd. Sekretariatet forstår den indsendte model som om, at der ikke er foretaget ændringer i inputparametre på baggrund af køn, men at ansøger udelukkende baserer modellen på mænd grundet det inkluderede evidensgrundlag under Klinisk effekt og sikkerhed.

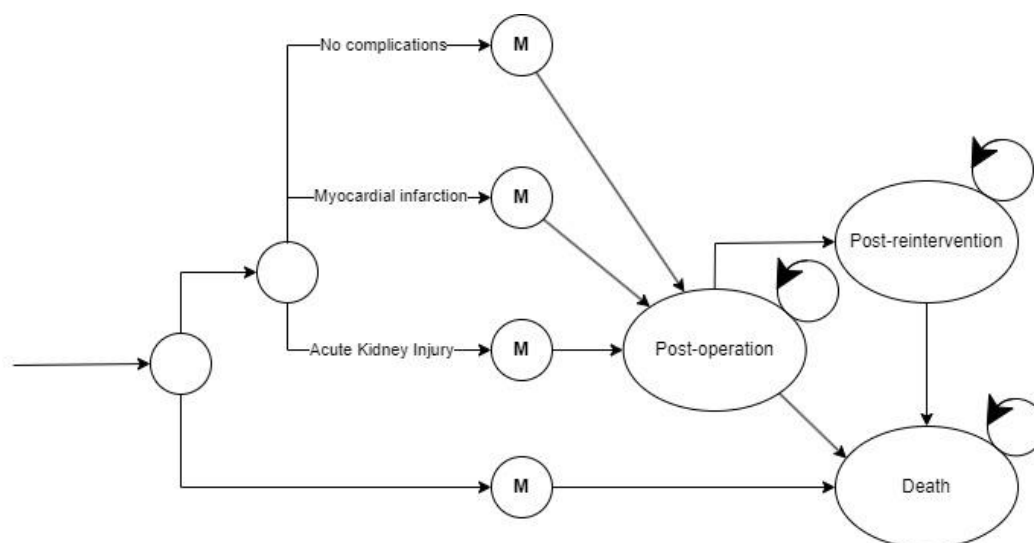
Fagudvalget vurderer derfor at køn ikke har betydning for resultaterne af den indsendte model og accepterer ansøgers valg af population.

9.2.3 Model

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk model bestående af både beslutningstræ og markov-model. Ansøgers model er visualiseret i Figur 13. I modellen anvendes en cyklusvarighed på 1 år og *half-cycle* korrektion. Den indledende del af modellen består af et beslutningstræ, som håndterer patienternes mortalitet i forbindelse med indgrebet og hvorvidt de oplever komplikationerne akut nyreskade ('Acute Kidney Injury', se Figur 13), myokardieinfarkt ('Myocardial infarction', se Figur 13) eller ingen komplikationer ('No complications', se Figur 13). Disse komplikationer har udelukkende konsekvenser i forbindelse med indgrebet og påvirker ikke patienternes omkostninger og effekter videre i modellen. Herefter forstår sekretariatet det som, at patienterne overgår til markovmodellen, som består af tre helbredsstadier 'post operation', 'post re-intervention' og 'død'. Markovmodellen er bygget op efter en antagelse om, at patienterne kun kan gennemgå én re-intervention.

Sekretariatet forstår det som, at patienterne bevæger sig fra beslutningstræet enten videre til helbredsstadiet 'post operation' eller 'død'. Fra 'post operation' kan patienten enten få en re-intervention og bevæge sig videre til helbredsstadiet 'post re-intervention' eller overgå til 'død'. Fra stadiet 'post-

reintervention' kan patienterne kun bevæge sig videre til helbredsstadiet 'død'. Ansøger har antaget at alle re-interventioner er 'non-serious', hvilket sekretariatet forstår som at patienterne ikke kan opleve komplikationer eller overgå til stadiet 'død' i cyklussen, hvor re-interventionen forekommer. Ansøger har udregnet de anvendte sandsynligheder i beslutningstræet og markovmodellen pba. resultaterne fra Klinisk effekt og sikkerhed.



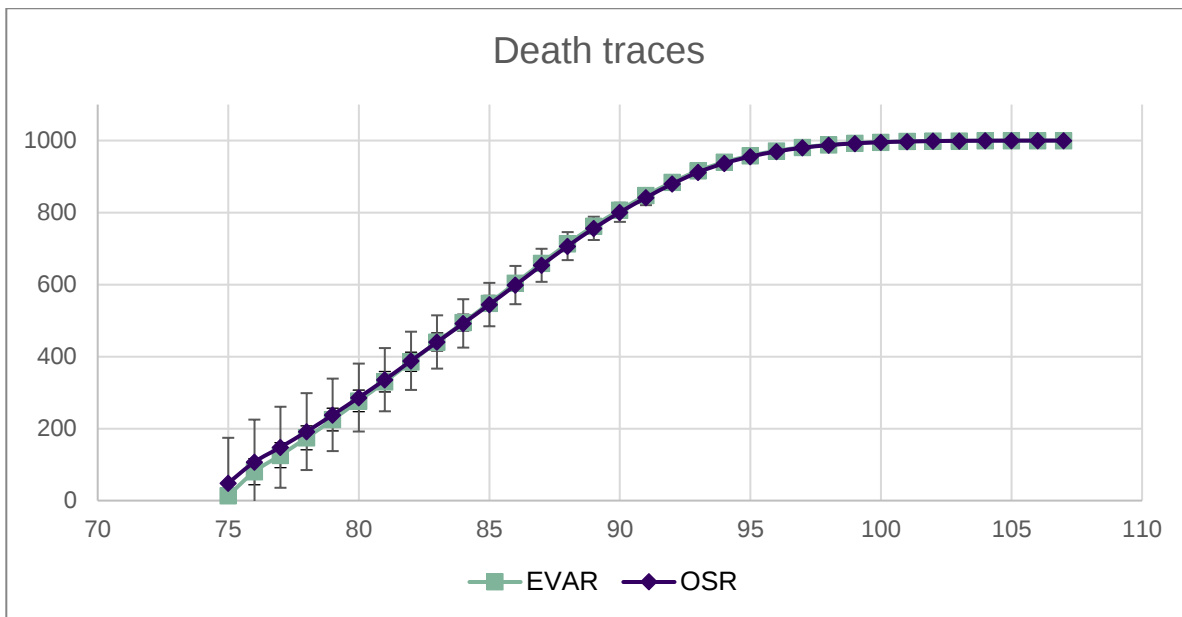
Figur 13– Struktur for ansøgers sundhedsøkonomiske model. Figuren er kopieret fra ansøgningen, s. 50.

9.2.4 Mortalitet

Ansøger har inkorporeret samlet overlevelse bestående af en perioperativ mortalitet, baggrundsmortalitet samt en aneurisme-relateret mortalitet. I det indledende beslutningstræ er behandling med EVAR og OSR forbundet med en perioperativ mortalitet. Denne er baseret på fund fra Klinisk effekt og sikkerhed og udgør 30-dages mortalitet forbundet med EVAR og OSR. Ansøger beskriver i ansøgningen, at den perioperative mortalitet er justeret for alder ved at tillægge en aldersbetinget risiko på 1,05 pr. år i takt med at kohorten ældes. Sekretariatet forstår modellen som om hele kohorten undergår EVAR og OSR i år 0, hvorfor denne ikke reelt set er inkorporeret i den tilsendte excel-model. Sekretariatet forstår derfor modellen som om de angivne data vedr. aldersrelateret perioperative mortalitet i Tabel 8 i ansøgningen ikke er anvendt i modellen.

I markovmodellen har ansøger inkorporeret aldersbetinget baggrundsmortalitet ved hjælp af data fra Human Mortality Database [62]. Ansøger har derudover tillagt en aneurisme-relateret mortalitet beregnet pba. en metaanalyse baseret på data rapporteret i de inkluderede studier. Metaanalysen undersøger forskel i ruptur af aneurisme forbundet med EVAR sammenlignet med OSR. Af bilag 13.1 i ansøgningen fremgår det, at den relative effektforskel for aneurisme ruptur mellem EVAR og OSR er RR 2,04 [95%KI 1,52; 2,73]. Ansøger antager at en aneurismeruptur er dødelig og tillægger derfor baggrundsdødeligheden en RR på 2,04 forbundet med EVAR sammenlignet med OSR.

I Figur 14 ses ansøgers beregnet mortalitetskurve for kohorten bestående af 1000 patienter. Ud fra kurven kan det aflæses, at medianoverlevelse for kohorten i den sundhedsøkonomiske model er på ca. 85 år.



Figur 14 – Mortalitetsskurve over en livstidshorisont. Figuren er kopieret fra ansøgers tilsendte excel-model. X-aksen angiver antal i den modelleret kohorte og y-aksen angiver kohortens alder.

9.2.5 Inklusion af komplikationer

Ansøger har inkluderet to mulige komplikationer som følge af EVAR og OSR i modellen; akut nyreskade og myokardieinfarkt. Ansøger antager, at komplikationerne udelukkende forekommer i forbindelse med indgrebet ved EVAR og OSR og er derfor kun inkluderet i modellen i det indledende beslutningstræ. Komplikationerne er inkluderet på baggrund af resultater fra Klinisk effekt og sikkerhed. Sandsynligheden for myokardieinfarkt baserer sig på resultater for myokardieinfarkt indenfor 30 dage (Figur 11 i ansøgning). Sandsynligheden for akut nyreskade baserer sig på et metaanalytisk estimat ved længst mulig opfølgningstid (Figur 19 i ansøgningen).

Ansøger har i modellen differentieret mellem grader af akut nyreskade og har derfor på baggrund af resultaterne i afsnit 6.2.4.7 under Klinisk effekt og sikkerhed antaget, at patienter behandlet med EVAR udelukkende udvikler stadie 1 nyreskade. For patienter behandlet med OSR er det antaget, at der er 69 % sandsynlighed for stadie 1 nyreskade og 31 % sandsynlighed for stadie 2 eller 3 nyreskade. Derudover er det i modellen forudsat, at akut nyreskade ikke udvikler sig til kronisk nyreskade.

Ansøger har valgt ikke at inkludere myokardieinfarkt efter år 1 samt non-fatal stroke i modellen med argumentation om at resultaterne fra afsnit 6.2.4.9 under Klinisk effekt og sikkerhed ikke viser en statistisk signifikant effekt på incidens af non-fatal stroke og ej heller en relativ forskel i myokardieinfarkt på lang sigt.

9.2.6 Inklusion af re-intervention

Ansøger har i sin model inkluderet re-interventioner. Ansøger antager at re-interventioner forbundet med behandling af EVAR består af type II endoleaks og at re-interventioner forbundet med OSR udgøres af hernie. Ansøger har valgt kun at inkludere ikke-ålvorlige re-interventioner, da nyere litteratur ikke har dokumenteret tilfælde af livstruende re-interventioner hos EVAR-patienter [63]. Ansøger har antaget, at patienterne kun kan opleve én re-intervention i løbet af modellen. Transitions-sandsynligheden for at undergå en re-intervention er baseret på resultaterne i afsnit 9.2.5.6 under Klinisk effekt og sikkerhed i ansøgningen. Da resultaterne for re-intervention er opgjort i tidsperioderne 4-8 år og >8 år, har ansøger ekstrapoleret data fra de to tidsperioder ud over den observerede

tidshorisont. I modellen er det antaget, at den beregnede risiko for 4-8 år gælder for cyklus 1-8, mens den beregnede værdi for >8 år anvendes i de efterfølgende cyklusser. Ansøger har anvendt en lineær ekstrapolering fremad og bagud i tid.

Fagudvalgets vurdering af modellen

Modellen:

Fagudvalget accepterer de valgte sundhedsstadier og modellens struktur. Fagudvalget vurderer desuden, at den parameter der har størst indflydelse på resultaterne, er den perioperative mortalitet.

Beregning af sandsynligheder i modellen:

Fagudvalget bemærker, at den sundhedsøkonomiske model bygger på en række inputs fra Klinisk effekt og sikkerhed, som anses for problematiske på grund af metodiske fejl og manglende identifikation af data fra studier. Fagudvalget bemærker bl.a. at udregningen af sandsynligheden for at undergå en re-intervention er baseret på et metaanalytisk estimat beregnet pba. både observationelle og RCT-studier. Dette er både metodisk ukorrekt og observationelle studier er af lavere evidens og bør derfor ikke inkluderes i metaanalysen.

På baggrund af ovennævnte problematikker vurderer fagudvalget, at den sundhedsøkonomiske model er præget af betydelig metodisk usikkerhed, hvilket bør tages i betragtning ved fortolkningen af dens resultater.

Mortalitet:

Den perioperative mortalitet var ønsket opgivet som 90 dage jf. evalueringsdesignet, men pba. tilgængelig litteratur har ansøger angivet opfølgning ved 30 dage i stedet (se afsnit 6.2.1.2). Fagudvalget mener ikke, at dette har en betydning for resultatet og accepterer derfor den ændrede opfølgningstid for mortalitet.

Fagudvalget bemærker, at ansøger har baseret baggrundsmortaliteten på data fra Human Mortality Database, som opgiver den gennemsnitlige dødrisiko for forskellige aldre. Fagudvalget mener ikke at disse tal er repræsentative for kohorten, da de typisk har flere komorbiditeter end den gennemsnitlige befolkning. Fagudvalget vurderer derfor, at da estimatet er ens for begge grupper, vil det ikke have en væsentlig indflydelse på resultatet, men at det er behæftet med nogen usikkerhed.

Sekretariatet bemærker, at den aneurisme-relateret mortalitet er baseret på en metaanalyse af studier identificeret i forbindelse med vurdering af Klinisk effekt og sikkerhed. Det påpeges, at ansøgers tilgang til screeningsprocessen er uigennemsigtig. Det er uklart, om den aneurisme-relateret mortalitet er baseret på litteratur screenet specifikt for dette effektmål, eller om ansøger har udvalgt studierne på baggrund af den oprindelige screeningsproces. Dette kan potentielt føre til eksklusion af relevante data. Yderligere bemærker fagudvalget, at den metaanalyse aneurisme-relateret mortalitet er baseret på, består både af observationelle studier og RCT-studier. Dette er både metodisk ukorrekt og observationelle studier er af lavere evidens kvalitet og bør derfor ikke inkluderes i samme metaanalysen. Derfor udregnes den aneurisme-relateret mortalitet udelukkende på baggrund af studiet Giannopoulos et al. [33]. Baggrunds dødeligheden tillægges derfor i stedet en RR på 1,05 for EVAR og OSR i den sundhedsøkonomiske analyse.

Når fagudvalget betragter den samlede overlevelse pba. tilsendte overlevelseskurve (se Figur 14) stemmer medianoverlevelse overens med dansk klinisk praksis.

Inklusion af komplikationer:

Fagudvalget validerer, at de valgte komplikationer i modellen, er repræsentative. Myokardieinfarkt var ønsket opgivet ved længst mulig opfølgningstid jf. evalueringsdesignet. Derfor har fagudvalget besluttet, at en opfølgningstid på 4-9 år bedst belyser det efterspurgte effektmål sammenlignet med

30-dages opfølgning (se afsnit 6.2.4). Som følge heraf baseres sandsynligheden for myokardieinfarkt i den sundhedsøkonomiske model på en opfølgningstid, der ikke indgår under Klinisk effekt og sikkerhed. Fagudvalget vurderer dog, at dette ikke påvirker resultatet og accepterer derfor brugen af de to forskellige opfølgningstider.

Fagudvalget bemærker, at ansøger har angivet forskellige transitionssandsynligheder for graden af akut nyreskade for hhv. EVAR og OSR. Dette kan potentielt medføre en overestimering af omkostningerne til akut nyreskade i OSR-gruppen, da det er dyrere at behandle patienter med stadie 2 og 3 sammenlignet med patienter i stadie 1. Fagudvalget accepterer ansøgers antagelse, da det kun er meget få af patienterne med EVAR som får stadie 2 og 3 akut nyreskade.

Inklusion af re-intervention:

Re-interventionsraten var ønsket opgivet ved længst mulig opfølgningstid jf. evalueringsdesignet. Derfor har fagudvalget besluttet, at en opfølgningstid på >8 år bedst belyser det efterspurgte effektmål sammenlignet med 4-8 års opfølgning (se afsnit 6.2.7). Som følge heraf baseres risikoen for at undergå en re-intervention i cyklus 1-8 i den sundhedsøkonomiske model på en opfølgningstid, der ikke indgår under Klinisk effekt og sikkerhed. Fagudvalget vurderer dog, at dette ikke påvirker resultatet og accepterer derfor brugen af de to opfølgningstider til beregning af re-interventionsraten.

Fagudvalget accepterer, at det udelukkende er ikke-dødelige re-interventioner der er inkluderet i modellen. Desuden accepterer fagudvalget, at modellen er bygget op efter antagelsen om, at patienterne kun kan gennemgå én re-intervention.

Fagudvalget accepterer ansøgers valg af re-intervention for patienter med EVAR. Fagudvalget bemærker, at ansøger har valgt hernie som den hyppigste grund til re-intervention for OSR, hvilket ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer, at der i stedet bør benyttes sårkomplikation som re-intervention i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse.

9.3 Effekt

Ansøger har i overensstemmelse med evalueringsdesignet udarbejdet en CUA med effektmålet QALY og en CEA med effektmålet leveår.

I modellen justeres baseline-utility i takt med kohortens alder. De aldersafhængige utility-værdier er baseret på danske EQ-5D-5L populationsnormer, se Tabel 18. Ansøger angiver i ansøgningen, at EVAR og OSR er forbundet med disutility i forbindelse med det primære indgreb, og er derfor inkluderet i modellens første år. Ansøger baserer disse på resultater fra Klinisk effekt og sikkerhed. Sekretariatet forstår den tilsendte excel-model som om de anvendte disutility-værdier er baseret på metaanalyserne for forskel i helbredsrelateret livskvalitet ved opfølgningstiden ved baseline, 1 måned, 3 måneder, 6 måneder og 1 år. Disse er i modellen inkluderet som forskel fra baseline og trukket fra de anvendte baseline-utility. I de efterfølgende år antager ansøger at patienter der har fået EVAR og OSR har samme utility som baggrundsbefolkningen. Ansøger har hverken inkluderet disutility-værdier relateret til komplikationer eller re-interventioner i modellen. Effektmålet leveår baserer sig på den inkorporerede mortalitet som er beskrevet i afsnit 9.2.4.

Tabel 18 – Aldersspecifikke utility-værdier. *lineært ekstrapoleret. Tabellen er en kopi af Tabel 9 i ansøgningen.

Indexalder	Utility	SD
20	0,940	0,10
30	0,93	0,10
40	0,91	0,13
50	0,87	0,21
60	0,91	0,16
70	0,91	0,14
80*	0,887	0,186
90*	0,880	0,199

Fagudvalgets vurdering af effektestimater

Fagudvalget bemærker, at der ikke er blevet inkluderet disutility værdier relateret til komplikationer eller re-interventioner i modellen. Fagudvalget bemærker desuden, at både akut nyreskade og myokardieinfarkt påvirker patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. Fagudvalget accepterer imidlertid, at der ikke er inkluderet nedslag i helbredsrelateret livskvalitet forbundet med akut nyreskade og myokardieinfarkt, og vurderer at dette ikke vil påvirke resultaterne af de sundhedsøkonomiske analyser i en væsentlig grad.

Fagudvalget bemærker, at det generelt er uklart, hvilke data ansøger har anvendt til at vurdere disutility forbundet med EVAR og OSR. Ansøgningen specificerer ikke, hvilke studier der er brugt til at estimere HRQoL, eller hvilke opfølgningstider beregningerne er baseret på. I afsnittet om Klinisk effekt og sikkerhed angiver ansøger, at følgende opfølgningstider er anvendt: baseline, 6 uger, 3 måneder, 1 år og 2 år. Dette stemmer imidlertid ikke overens med beregningerne i excel-modellen, som er baseret på de opfølgningstider nævnt i afsnittet ovenfor. Fagudvalget accepterer inklusion af disutility forbundet med EVAR og OSR forbundet med det første år, hvor patienterne undergår behandlinger, på trods af ugenomsigtighed af evidensgrundlaget herfor. Sekretariatet er imidlertid uenig i beregning af disutility, inkluderet i det første år, og har derfor genberegnet denne. De anvendte disutility i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse kan ses i Tabel 19.

Tabel 19 – Anvendte disutility forbundet med EVAR og OSR i den sundhedsøkonomiske model. Genberegning af disutility er beregnet som areal under kurven for den enkelte angivne datapunkter i excel-modellen (disutility for hver måned).

Måned	EVAR	OSR
1	-0,001758	-0,003075
2	-0,003260	-0,0041333
3	-0,002748	-0,0022667
4	-0,002467	-0,0023375
5	-0,0024181	-0,0021792
6	-0,002369	-0,0020208
7	-0,002320	-0,0018625
8	-0,002271	-0,0017042
9	-0,002222	-0,0015458
10	-0,002173	-0,0013875
11	-0,002124	-0,0012292
12	-0,002075	-0,0010708
Samlet disutility i år 1	-0,02820	-0,02481

9.4 Omkostningselementer

I det følgende afsnit præsenteres ansøgers antagelser vedrørende omkostninger til behandling med EVAR og OSR, samt omkostninger relateret til kontrol, behandling i helbredsstadierne post-operation og post-reintervention, samt komplikationer. I overensstemmelse med Behandlingsrådets

metodevejledning har ansøger inkluderet omkostninger forbundet med EVAR og OSR, hospitalsomkostninger relateret til monitorering, behandling og re-intervention, samt patientens ressourceforbrug. Ansøger har både anvendt en mikro- og makroomkostningstilgang i udarbejdelsen af CUA'en og CEA'en.

9.4.1 Behandlingsomkostninger

Ansøger har inkluderet behandlingsomkostninger der omfatter omkostninger til stent og andre utensilier, personaleomkostninger, omkostninger ifm. efterfølgende indlæggelse og evt. komplikationer samt overheadomkostninger. Omkostningerne for stent og utensilier ved EVAR er baseret på et internt notat fra AUH, mens de tilsvarende omkostninger for OSR er baseret på NICE's sundhedsøkonomiske evaluering af AAA. Ansøger estimerer omkostningerne til stenten ved EVAR til DKK 81.000 og omkostningerne til stent og utensilier ved OSR til DKK 7.268,37 (se Tabel 20).

Tabel 20 – Omkostninger relateret til stent og utensilier ifm. EVAR og OSR. Tabellen er et udklip af Tabel 14 og 15 fra ansøgningen.

EVAR stent and consumables	Value	Uncertainty
EVAR graft	81.000,00 kr.	5.000,00 kr.
OSR stent and consumables	Value	Uncertainty
OSR graft	6.393,99kr.	394,69kr.
OSR consumables	874,39kr.	
Total:	7.268,37kr.	

Ansøger har estimeret det relevante personaleforbrug i forbindelse med operationerne, hvor estimaterne for personalets løn er beregnet ud fra KRL-data. De samlede personaleomkostninger inkl. 40% overhead omkostninger estimeres til DKK 22.099,86 for EVAR (se Tabel 21) og DKK 24.136,27 for OSR (se Tabel 22).

Tabel 21 – Personaleomkostninger relateret til EVAR. Tabellen er et udklip af Tabel 14 i ansøgningen.

Labour EVAR	number	hours used	Annual wages	Effective hourly wage	value
<i>Sugery-specific</i>					
Surgeon	2	2,25	1.263.535,69 kr.	1.126,15 kr.	5.067,66 kr.
Anesthesiologist	1	2,25	1.263.535,69 kr.	1.126,15 kr.	2.533,83 kr.
anesthetic nurse	1,5	2,25	547.508,09 kr.	487,98 kr.	1.646,92 kr.
Post-anesthesia nurse	1	2,25	547.508,09 kr.	487,98 kr.	1.097,94 kr.
Surgical nurse	2,5	2,25	547.508,09 kr.	487,98 kr.	2.744,86 kr.
Patient (for transportation)	1			227,04 kr.	227,04 kr.

<i>Surgery-booking</i>					
Health-administrative worker	1	0,5	468.560,59 kr.	403,49 kr.	208,81 kr.
<i>1st outpatient visit</i>					
Surgeon	1	0,5	1.263.535,69 kr.	1.126,15 kr.	563,07 kr.
Patient (for transportation)	1				250,14 kr.
Patient (cost of time)	1	1,5		166,40 kr.	249,61 kr.
<i>Multidisciplinary team conference (MDT)</i>					
Surgeon	10	0,083333333	1.263.535,69 kr.	1.126,15 kr.	938,45 kr.
<i>Pre-op administration</i>					
Health-administrative worker	1	0,166666667	468.560,59 kr.	916,22 kr.	69,60 kr.
Surgeon	1	0,166666667	1.263.535,69 kr.	1.126,15 kr.	187,69 kr.
40% Overhead					6.314,25 kr.
				Uncertainty	Value
Total labour costs (EVAR)				2.853,68 kr	22.099,86 kr.

Tabel 22 – Personaleomkostninger relateret til OSR. Tabellen er et udklip af Tabel 15 i ansøgningen.

Labour OSR	number	hours used	annual wages	Effective hourly wage	value
<i>Surgery-specific</i>					
Surgeon	2	2,5	1.263.535,69 kr.	1.126,15 kr.	5.630,73 kr.
Anesthesiologist	1	2,5	1.263.535,69 kr.	1.126,15 kr.	2.815,36 kr.
anesthetic nurse	1,5	2,5	547.508,09 kr.	487,98 kr.	1.829,91 kr.
Post-anesthesia nurse	1	2,5	547.508,09 kr.	487,98 kr.	1.219,94 kr.
Surgical nurse	2,5	2,5	547.508,09 kr.	487,98 kr.	3.049,84 kr.
Patient (for transportation)	1			227,04 kr.	227,04kr.
<i>Surgery-booking</i>					
Health-administrative worker	1	0,5	468.560,59 kr.	403,49 kr.	208,81 kr.
<i>1st outpatient visit</i>					

Surgeon	1	0,5	1.263.535,69 kr.	1.126,15 kr.	563,07 kr.
Patient (for transportation)	1				250,14kr.
Patient (cost of time)	1	1,5		166,40 kr.	249,61kr.
Multidisciplinary team conference (MDT)					
Surgeon	10	0,083333333	1.263.535,69 kr.	1.126,15 kr.	938,45 kr.
Pre-op administration					
Health-administrative worker	1	0,166666667	468.560,59 kr.	916,22 kr.	69,60 kr.
Surgeon	1	0,166666667	1.263.535,69 kr.	1.126,15 kr.	187,69 kr.
40% Overhead					6.896,08 kr.
				Uncertainty	Value
Total labour costs (OSR)					24.136,27 kr.

Ansøger har estimeret den gennemsnitlige indlæggelsestid på baggrund af studier fra afsnit 6.2.4.5 i ansøgningen. Prisen pr. sengedag er beregnet ud fra DRG-langliggertaksten. Ansøger har antaget, at begge patientgrupper opholder sig på intensivafdeling i forbindelse med det primære indgreb. Ansøger estimerer de samlede omkostninger forbundet med indlæggelse ved det primære indgreb til DKK 56.010,29 ved EVAR og DKK 146.187,19 ved OSR (se Tabel 23).

Ansøger har inkluderet omkostningerne relateret til komplikationerne akut nyreskade og myokardieinfarkt i den sundhedsøkonomiske model. Omkostningerne for akut nyreskade er estimeret forskelligt for EVAR og OSR. Som beskrevet i afsnit 9.2.5 er det antaget, at patienter, der har fået EVAR, sjældent udvikler alvorlige nyreskader, hvilket resulterer i en kortere indlæggelsestid for denne gruppe. Desuden har ansøger estimeret, at indlæggelsestiden er kortere for patienter i stadie 1 sammenlignet med stadie 2 og 3. Dette medfører et større ressourceforbrug for patienter, der udvikler akut nyreskade efter OSR, sammenlignet med patienter, der har fået EVAR.

Ansøger har estimeret de samlede omkostninger for akut nyreskade ifm. EVAR til DKK 75.085,29 og OSR til DKK 87.095,15 (se Tabel 23). Ansøger har værdisat omkostningerne relateret til myokardieinfarkt pba. en DRG-takst (se Tabel 24).

Tabel 23 – Omkostninger relateret til indlæggelsestid ifm. det primære indgreb og komplikationer ved EVAR og OSR. Tabellen er et udklip af Tabel 14 og 15 fra ansøgningen.

Length of stay with EVAR	Average	SE	Cost of bed-day	Probabilistic draw	Deterministic	probabilistic
Length of stay	4,37	0,821428571	2.316,00 kr.	3,078620227	27.573,34kr.	19.425,13 kr.

Patient-re- lated costs	166,4036644					
Intensive care unit	0,9313	0,239489796	26.541,00kr.	1,065366693	28.436,95kr.	32.530,64 kr.
Patient-re- lated costs	166,40 kr.					
Length of stay with AKI (EVAR)	Average	SD	Cost of bed- day	%Patients with condition	value	uncertainty
Stage 1	11,9	7,1	2.316,00 kr.	100%	27.560,40kr.	16.443,60 kr.
Stage 2 and 3	18,1	13,5	2.316,00 kr.	0	-kr.	- kr.
Patient-re- lated costs	166,40 kr.				47.524,89kr.	28.355,18 kr.
Total					75.085,29kr.	44.798,78 kr.
Length of stay with OSR	average LOS	SE	Cost of bed- day	Probabilistic draw	deterministic	probabilistic
Length of stay	9,59	1,380102041	2.316,00kr.	6,952479659	60.509,91kr.	43.867,98kr.
Patient-re- lated costs	166,40 kr.					
Intensive care unit	2,8059	0,608903061	26.541,00kr.	1,817835185	85.677,28kr.	55.507,03kr.
Patient-re- lated costs	166,40 kr.					
Length of stay with AKI (OSR)	Average	SD	cost of bed day	%Patients with condition	value	uncertainty
Stage 1	11,9	7,1	2.316,00kr.	69%	19.099,36kr.	11.395,41kr.
Stage 2 and 3	18,1	13,5	2.316,00kr.	31%	12.869,32kr.	9.598,66kr.
Patient-re- lated costs	166,40 kr.				55.126,47kr.	19.650,14kr.
Total					87.095,15kr.	40.644,22kr.

Tabel 24 – Omkostninger relateret til myokardieinfarkt. Tabellen er et udklip af Tabel 13 fra ansøgningen.

definition of pa- rameter	subpart	Payer	Value	Size of un- certainty (SD)	Comments
cost of an addi- tional 2 days of stay due to MI and subsequent recovery	Recovery af- ter MI	Hospital	20.895,00 kr.	1382,5	05MA14 which is defined as re- covery after a MI

	Patient time	Patient	7.987,38 kr.		Based on tariffs from the Danish Health Technology Council. Estimated time usage is 48 hours
--	--------------	---------	--------------	--	--

Fagudvalgets vurdering af behandlingsomkostninger

Sekretariatet bemærker, at ansøger generelt har anført kilderne til de inkluderede omkostningselementer utydeligt. Ansøger har flere steder henvist til studier fra Klinisk effekt og sikkerhed, men ikke yderligere beskrevet, hvilke studier der refereres til. Hvorvidt dette har en indflydelse på resultatet, er uklart, men estimerne fremstår uigennemsigtige.

Fagudvalget bemærker, at ansøger har estimeret den gennemsnitlige indlæggelsestid ifm. det primære indgreb til hhv. 4,37 og 9,59 for patienter med EVAR og OSR. Fagudvalget vurderer, at disse estimer ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis. Derfor justeres indlæggelsestiden til 3 dage for patienter med EVAR og til 6 dage for patienter med OSR i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse og følsomhedsanalyse.

Derudover vurderer fagudvalget, at patienter, der behandles med enten EVAR eller OSR i dansk klinisk praksis, ikke indlægges på en intensivafdeling, som ansøger ellers har antaget. Derfor medtages omkostninger til indlæggelse på intensivafdeling ikke i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse. Fagudvalget vurderer det nødvendigt at vedholde indlæggelsestiden på intensivafdeling for hhv. EVAR og OSR i følsomhedsanalysen, for at undersøge indflydelsen heraf.

Fagudvalget bemærker desuden, at indgrebet ved OSR er estimeret til 2,5 timer, hvilket udvalget vurderer som en underestimering. Derfor justeres varigheden til 3 timer i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse.

Fagudvalget bemærker, at ansøger har baseret estimerne for personalets løn på KRL-data frem for at følge Behandlingsrådets vejledning til omkostningsopgørelse. Dog vurderer fagudvalget, at forskellen mellem estimerne er så lille, at den ikke påvirker omkostningsberegningerne i modellen.

9.4.2 Omkostninger til kontrolforløb

Ansøger har defineret kontrolforløbet for begge grupper baseret på de europæiske kliniske retningslinjer for behandling af AAA. For begge grupper er en interaktiv DRG-takst anvendt til beregning af omkostningerne for en CT-scanning. Det er antaget ved både EVAR og OSR, at patienter med re-interventioner scannes hvert år, mens patienter uden komplikationer scannes hvert femte år. Desuden har ansøger antaget, at der ved EVAR foretages en CT-scanning ifm. det primære indgreb. En detaljeret oversigt over ansøgers omkostningsestimering og kildehenvisning vedrørende kontrol efter EVAR og OSR findes i Tabel 25.

Tabel 25 – Omkostninger relateret til kontrol efter EVAR og OSR. Tabellen er et udklip af Tabel 13 fra ansøgningen.

definition of parameter	subpart	Payer	Value	Size of uncertainty (SD)	Comments
-------------------------	---------	-------	-------	--------------------------	----------

Cost of EVAR follow-up outpatient visits	CT-scanning	Hospital	2.585,00 kr.	72,50 kr.	DRG-tariff 30PR06 - CT scan, complex. Calculated using the interactive DRG. Patients with reinterventions scanned each year. Patients' w/o issues scanned every 5. year. For uncertainty we used the variation between the 2024 and 2023 value of the tariff
		Patient (transport)	250,14 kr.	175,44 kr.	As large majority of patients are above retirement age lost wages are not included. As patients with abdominal aneurysms are not allowed to drive the used value is derived from the average distance from zip code to AUH of patients treated during the last 9 years. Uncertainty in the estimate derives both from differences in distance and differences in how far patients travel for an appointment in different regions
		Patient (time)	166,40 kr.		Based on tariffs from the Danish Health Technology Council. Estimated time usage is one hour pr. scan
Cost of OSR outpatient visits	CT-scanning	Hospital	2.585,00 kr.	72,50 kr.	DRG-tariff 05MA98. Calculated using the interactive DRG. Estimated 0.2 CT control/year. Uncertainty set to difference between 2024 and 2023 values
	CT-scanning	Patient	250,14 kr.	175,44 kr.	Same as previous
		Patient (time)	166,40 kr.		Same as previous

Fagudvalgets vurdering af omkostninger til kontrol

Fagudvalget bemærker, at der er betydelig geografisk variation i kontrolforløbet for EVAR. For patienter, der har gennemgået EVAR, anvendes der i Region Syddanmark CT-scanninger efter 3, 6 og 12 måneder, hvorefter de kontrolleres årligt med en CT-scanning. Hvorimod de i Region Midtjylland kontrollerer EVAR-patienter med en CT-scanning efter 3 måneder og herefter først igen hvert 5. år. På baggrund af et gennemsnitligt kontrolforløb på tværs af regionerne vurderer fagudvalget, at der bør medregnes én ekstra CT-scanning det første år i kontrolforløbet for patienter, der har fået EVAR. Derudover vurderer fagudvalget, at ansøgers estimerede kontrolforløb for patienter med OSR er repræsentativt for dansk klinisk praksis.

9.4.3 Omkostninger til re-intervention

Ansøger har udelukkende inkluderet ikke-alvorlige re-interventioner i modellen. Ansøger har baseret omkostninger til re-interventioner på de hyppigst forekommende for hhv. EVAR og OSR. Med afsæt i litteraturen, har ansøger angivet type II endoleak som den hyppigste årsag til ikke-alvorlige re-interventioner ved EVAR-patienter, mens hernie er angivet som den mest almindelige årsag hos OSR-patienter. Ansøger har antaget, at re-interventioner ved EVAR kan behandles med et mindre endovaskulært indgreb. Omkostningerne for dette indgreb er estimeret ved brug af en DRG-takst (se Tabel 26). For OSR har ansøger angivet, at hernieoperationer er den typiske re-intervention, og omkostningerne for dette indgreb er ligeledes estimeret ved brug af en DRG-takst (se Tabel 26).

Tabel 26 – Omkostninger relateret til re-interventioner ved EVAR og OSR. Tabellen er et udklip af Tabel 13 fra ansøgningen.

definition of parameter	subpart	Payer	Value	Size of uncertainty (SD)	Comments
Cost of EVAR non-serious re-intervention	Intervention	Hospital	42.873,00 kr.	4.813,00 kr.	DRG-tariff 05MP27. We based this on treatment of the few type II endoleaks which require intervention and are still the most common adverse event
		Patient (transport)	250,14 kr.		Same as previous
		Patient (time)	998,42 kr.		We estimate non-serious interventions to be done as an outpatient service. 6 hours of time estimated for patients
Cost of OSR non-serious re-intervention	Intervention	Hospital	25.233,00 kr.	880,00 kr.	We used the DRG-tariff 05MA12 as the cost of OSR reinterventions. This was based on literature which mentions that one of the most common reinterventions for OSR was hernias. The specific tariff was found by using the interactive DRG tool and choosing a patient with abdominal aneurysm treated for abdominal hernia
		Patient (transport)	250,14 kr.	175,44 kr.	Same as previous
		Patient (time)	998,42 kr.		Same as previous

Fagudvalgets vurdering af omkostninger til re-intervention

Sekretariatet bemærker, at ansøgers rationale for valget af re-interventioner er uklart beskrevet i ansøgningen. Ansøger angiver blot, at de valgte re-interventioner, er de hyppigst forekommende i litteraturen, men specificerer ikke, hvilken litteratur der henvises til.

Fagudvalget accepterer den valgte re-intervention for patienter med EVAR samt de tilhørende omkostninger. For OSR vurderer fagudvalget, at sårkomplikationer er den primære årsag til re-intervention, men finder samtidig, at ansøgers estimerede omkostninger afspejler det faktiske ressourceforbrug forbundet hermed. Derfor fastholdes ansøgers estimat for re-interventionsomkostningerne i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse.

9.4.4 Patientrelaterede omkostninger

De patientrelaterede omkostninger omfatter både transport og den tid, patienten afsætter til indgreb, kontrol og re-intervention. Som vist i ovenstående tabeller har ansøger inkluderet de patientrelaterede omkostninger i overensstemmelse med evalueringsdesignet. Imidlertid har ansøger defineret de patientrelaterede omkostninger baseret på Ældre Sagens data om folkepensionisters indkomst, i stedet for Behandlingsrådets værdisætning af patienternes tid, se Tabel 27 [64]. Ansøger har anvendt Ældre Sagens sats, da ansøger vurderer at give et mere præcist udtryk for værdien af patienternes tid. I modellen er der udelukkende taget højde for patientens tid og ikke de pårørendes.

Tabel 27 – Værdisætning af patienternes tid. Tabellen er en kopi af Tabel 10 fra ansøgningen.

Kilde	Pr. time	Pr. måned	Pr. år
Ældresagen	166,40 kr.	26.679,50 kr.	320.153,99 kr.
Behandlingsrådet	347,23 kr.	55.671,39 kr.	668.056,63 kr.

Fagudvalgets vurdering af patientrelaterede omkostninger

Fagudvalget bemærker, at ansøger har anvendt en anden takst end Behandlingsrådets værdisætning af patienternes tid. Ansøgers anvendte takst er lavere, hvilket fagudvalget vurderer fører til en underestimering af de patientrelaterede omkostninger i modellen. Behandlingsrådets værdisætning af patienternes tid tager ikke højde for patienternes indkomst, da den antager, at patienters tid har samme værdi uanset indkomst. Fagudvalget vurderer, at det er nødvendigt at anvende Behandlingsrådets værdisætning af patienternes tid i hovedanalysen og i sensitivitetsanalysen sættes patienttid udelukkende til 0.

9.5 Følsomhedsanalyser

Ansøger har i overensstemmelse med evalueringsdesignet gennemført en række følsomhedsanalyser, som præsenteres i det følgende afsnit. Ansøger har indsendt en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed, samt en række one-way følsomhedsanalyser, til at undersøge usikkerheden forbundet med udvalgte inputparametre. I Tabel 28 fremgår

en oversigt over de inputparametre ansøger har undersøgt i one-way analyserne samt hvilke, der inkluderes i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts følsomhedsanalyser. Det fulde overblik over alle inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger forefindes i ansøgningen.

Da Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts analyser baserer sig på andre metodiske valg, end ansøger har anvendt i sine analyser, er ansøgers følsomhedsanalyser kun angivet på overskriftsform uden angivelse af resultater. Fagudvalgets bemærkninger i relation til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse og følsomhedsanalyser er ligeledes angivet. Der henvises til ansøgningen for yderligere information om følsomhedsanalyserne og resultaterne heraf.

Tabel 28 – Oversigt over ansøgers undersøgte inputparametre i one-way følsomhedsanalyserne. Tabellen er inspireret af Tabel 17 i ansøgningen.

Parameter	Ændring	Fagudvalgets bemærkning
Omkostninger til EVAR stent	Omkostninger til EVAR stent (basecase DKK 81.000) sænkes til 50.000 og hæves til 100.000.	Følsomhedsanalysen gennemføres
Tid på intensiv (EVAR)	Værdien (basecase 0,9) sænkes til 0,5 dage og hæves til 3 dage.	Følsomhedsanalysen gennemføres, men minimumværdien ændres til 0.
Tid på intensiv (OSR)	Værdien (basecase 2,8) sænkes til 1,5 dage og hæves til 6 dage.	Følsomhedsanalysen gennemføres, men minimumværdien ændres til 0 dage og maksimumværdien ændres til 3 dage.
Indlæggelsestid (EVAR)	Indlæggelsestiden ved EVAR (basecase 4,37 dage) sænkes til 3 dage og hæves 7 dage.	Følsomhedsanalysen gennemføres, men basecase er ændret til 3 dage, se afsnit 9.4.1, og derfor ændres minimum- og maksimumværdien til hhv. 2 og 7 dage.
Indlæggelsestid (OSR)	Indlæggelsestiden ved OSR (basecase 9,59 dage) sænkes til 7 dage og hæves 15 dage.	Følsomhedsanalysen gennemføres, men basecase er ændret til 6 dage, se afsnit 9.4.1, og derfor ændres minimumværdien til 2 dage.
30-dages mortalitet (EVAR)	Værdien sænkes til -50% og forhøjes med 100% relativt til basecase-værdien.	Følsomhedsanalysen gennemføres.
30-dages mortalitet (OSR)	Værdien forhøjes og sænkes med 2% relativt til basecase-værdien.	Følsomhedsanalysen gennemføres.
Livstruende reinterventioner	Sandsynligheden for livstruende re-interventioner sænkes til 0% og hæves til 50% risiko.	Følsomhedsanalysen gennemføres, men da 0% er basecase sættes den udelukkende til maksimumværdien på 50% risiko.
Re-interventionsrate	Sandsynligheden for ikke- alvorlig re-intervention forbundet med EVAR sænkes til -50% ($p=0,005$) af basecase-værdien og hæves til det højeste niveau fra de inkluderede studier ($p=0,11$).	Følsomhedsanalysen gennemføres.
Sengedagspris (intensiv)	Omkostningerne for sengedagspris (intensiv) sænkes og hæves til det	Følsomhedsanalysen gennemføres ikke i forbindelse med Behandlingsrådets

laveste og højeste niveau fra de
inkluderede studier.

hovedanalyse og følsomhedsanalyser, se
afsnit 9.4.1.

Værdisætning af patientens tid	Værdisætning af patientens tid er sænket til 0 pr. time og er hævet til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts specificeret værdi på 347,23 pr. time.	Følsomhedsanalysen gennemføres udelukkende på baggrund af eksklusion af patienttid, se afsnit 9.4.4.
-----------------------------------	---	--

Fagudvalgets vurdering af følsomhedsanalyser

Fagudvalget har besluttet at inkludere følsomhedsanalyserne, der belyser usikkerheden ved indlæggelse på intensivafdeling, på trods af at denne parameter er udeladt i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse. Dog vurderer fagudvalget, at det ikke er nødvendigt at gennemføre følsomhedsanalysen for sengedagsprisen på intensivafdelingen.

Derudover fastsættes følsomhedsanalysen omhandlende værdisætningen af patienternes tid, udelukkende til 0, da Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts værdi allerede indgår i hovedanalysen. Som nævnt i afsnit 9.4.1 vurderer fagudvalget at den gennemsnitlige indlæggelsestid for EVAR og OSR er hhv. 3 og 6 dage. Derfor justeres følsomhedsanalyserne angående indlæggelsestiden for patienter der har undergået EVAR eller OSR hertil.

Fagudvalget godkender de resterende følsomhedsanalyser og bekræfter deres overensstemmelse med evalueringsdesignet. For en gennemgang af de følsomhedsanalyser, der ikke præsenteres i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse og følsomhedsanalyser, henvises der til ansøgningen.

9.6 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse

Fagudvalget har ændret i ansøgers sundhedsøkonomiske analyser. Ændringerne er angivet i Tabel 29.

Tabel 29 – Oversigt over de ændringer der er foretaget i forbindelse med Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse.

Antagelser	Ansøger	Behandlingsrådet	Begrundelse
Omkostninger forbundet med intensiv behandling	Inkluderer indlæggelse på intensiv afdeling	Behandling med EVAR og OSR er ikke forbundet med indlæggelse på intensiv	Se afsnit 9.4.1
Indlæggelsestid	Indlæggelsestid er baseret på resultater fra Klinisk effekt og sikkerhed. EVAR og OSR er forbundet med hhv. 4,37 dage og 9,59.	Indlæggelsestid forbundet med EVAR og OSR er estimeret til hhv. 3 og 6 dage ift. fagudvalgets vurdering af nuværende dansk klinisk praksis.	Se afsnit 9.4.1

Længden af OSR	Længden af indgrebet ved OSR er estimeret til at vare 2,5 timer.	Længden af indgrebet ved OSR estimeres til 3 timer ift. fagudvalgets vurdering af nuværende dansk klinisk praksis.	Se afsnit 9.4.1
Kontrollforløb	Kontrollforløb forbundet med EVAR er estimeret til en CT-scanning hvert 5. år og hvert år ved evt. re-intervention.	Kontrollforløb for EVAR er forbundet med én ekstra CT-scanning det første år.	Se afsnit 9.4.2
Patientafholdte omkostninger	Patientafholdte omkostninger værdisættes til 166,40 kr. pr time baseret på Ældresagen.	Patientafholdte omkostninger værdisættes til 347,23 kr. pr time jr. Behandlingsrådets metodevejledning.	Se afsnit 9.4.4
Re-interventioner	Re-interventioner forbundet med OSR er antaget at udgøres af hernie.	Re-interventioner forbundet med OSR antages til at udgøres af sårkomplikationer.	Se afsnit 9.4.3

9.7 Resultater

Nedenfor præsenteres Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts resultater af de sundhedsøkonomiske analyser af EVAR overfor OSR.

9.7.1.1 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse

Ansøger har i sin ansøgning kun opgjort de samlede omkostninger og har ikke specificeret fordelingen af de enkelte omkostningskomponenter i den sundhedsøkonomiske analyse. Det er derfor ikke muligt at differentiere de enkelte omkostningskomponenter fra hinanden, hvilket resulterer i, at det udelukkende er de totale omkostninger der er rapporteret i Tabel 30. Omkostningerne til behandling med EVAR beløber sig over analysens livstidshorisont til DKK 151.005,13 og til DKK 115.046,27 for OSR, hvorved inkrementelomkostningen over en livstidshorisont bliver DKK 36.145,37 pr. patient.

I Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY for patienter i behandling med EVAR til 6,39 QALYs og 6,48 QALYs for patienter med OSR, hvilket giver en inkrementel effekt på ca. 0,1 QALYs (se Tabel 30). Resultaterne for CUA'en viser dermed, at behandling med EVAR er både dyrere og forbundet med færre QALYs sammenlignet med OSR, hvilket betyder, at EVAR er domineret af OSR.

For effektmålet 'leveår' estimeres det gennemsnitlige antal leveår til 7,15 for EVAR og 6,95 for OSR, hvilket betyder, at EVAR giver en gevinst på 0,2 leveår sammenlignet med OSR. Den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) for CEA'en beregnes dermed til DKK 177.516,92 (se Tabel 30), hvilket indikerer, at EVAR er forbundet med flere leveår, men også højere omkostninger.

Tabel 30 - Resultat af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse der sammenligner EVAR med OSR.

Intervention	Totalomkostning, DKK	Effektmål	ΔC , DKK	ΔE	ICER/dominans
QALY					
EVAR	151.005,13	6,39	36.145,37	-0,0965	
OSR	114.921,96	6,48	-	-	Dominerer
Leveår					
EVAR	151.005,13	7,15	36.145,37	0,2	177.516,92
OSR	114.921,96	6,95	-	-	

9.7.2 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser som beskrevet i afsnit 9.5, hvor betydningen af ændringer i forskellige parametre og antagelser undersøges. Fagudvalget præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som de har vurderet relevante.

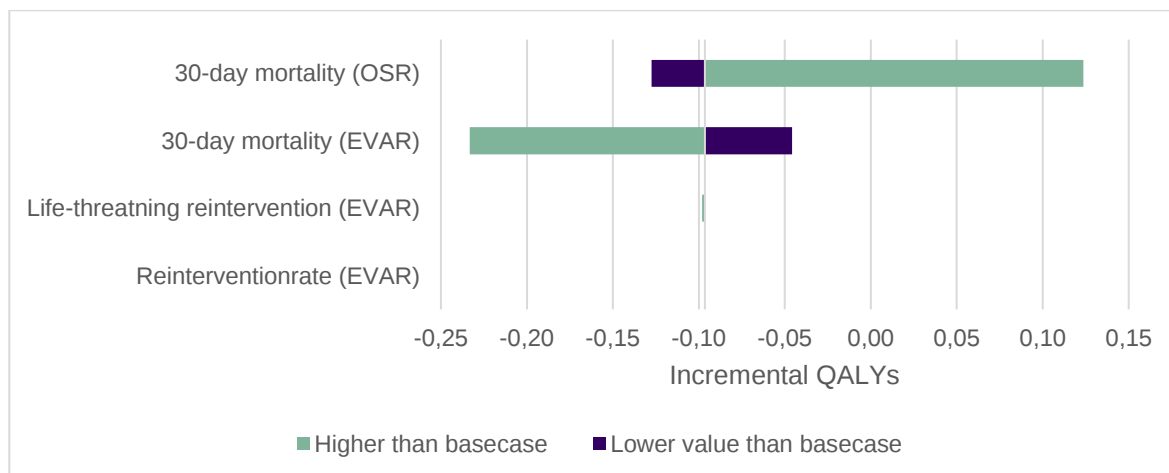
Deterministiske følsomhedsanalyser

Fagudvalget har gennemført de deterministiske følsomhedsanalyser som er angivet i Tabel 28. Resultaterne af one-way følsomhedsanalyserne som forventes at have en indflydelse på omkostningerne i modellen, er angivet i Tabel 31. Følsomhedsanalysen viser, at det særligt er indlæggelsestid på almindeligt sengeafsnit samt intensivafsnit og omkostninger til stenten ved EVAR som har indflydelse på omkostningerne i de sundhedsøkonomiske analyser.

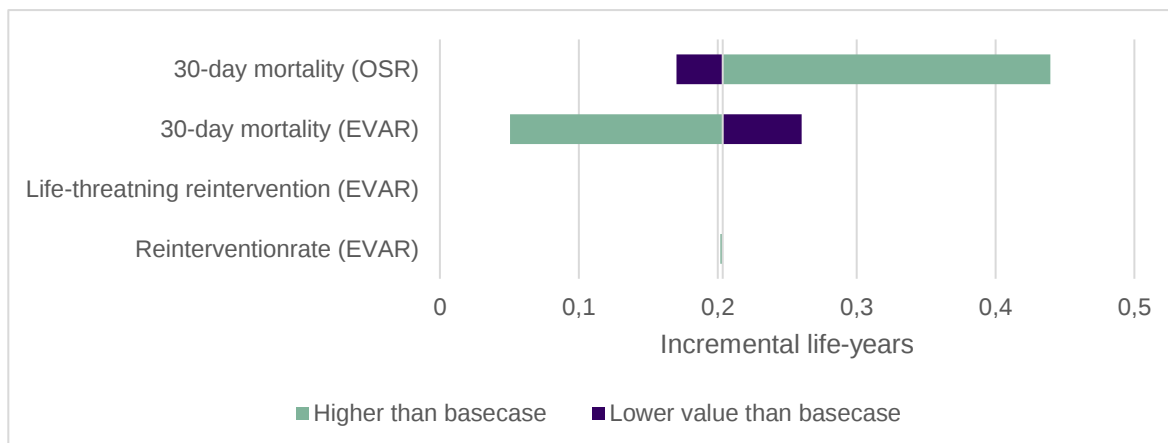
Resultaterne for de parametre som forventes at have en indflydelse på effekten, QALY eller leveår, er angivet i hhv. Figur 15 og Figur 16. Følsomhedsanalysen viser, at 30-dages mortalitet er det af de undersøgte parametre, som har størst indflydelse på begge effektmål.

Tabel 31 – Oversigt over Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts resultater fra de inputparametre i one-way følsomhedsanalysen, som forventes at have en indflydelse på omkostningerne.

Inputparameter	Min. værdi	Basecase	Max. værdi
Livstruende re-intervention (EVAR)	35.958,86 kr.	35.958,86 kr.	39.335,04 kr.
Re-interventionsrate (EVAR)	32.713,78 kr.	35.958,86 kr.	51.778,15 kr.
Indlæggelsestid (EVAR)	25.736,66 kr.	35.958,86 kr.	76.847,65 kr.
Indlæggelsestid (OSR)	33.886,31 kr.	35.958,86 kr.	-49.811,99 kr.
Omkostninger til stent (EVAR)	4.958,86 kr.	35.958,86 kr.	54.958,86 kr.
Værdisætning af patientens tid	65.197,23 kr.	35.958,86 kr.	35.958,86 kr.
Tid på intensiv (EVAR)	35.958,86 kr.	35.958,86 kr.	140.582,42 kr.
Tid på intensiv (OSR)	35.958,86 kr.	35.958,86 kr.	-68.664,70 kr.



Figur 15 - Oversigt over Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts resultater fra de inputparametre i one-way følsomhedsanalysen, som forventes at have en indflydelse på QALY.



Figur 16 - Oversigt over Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts resultater fra de inputparametre i *one-way* følsomhedsanalysen, som forventes at have en indflydelse på leveår.

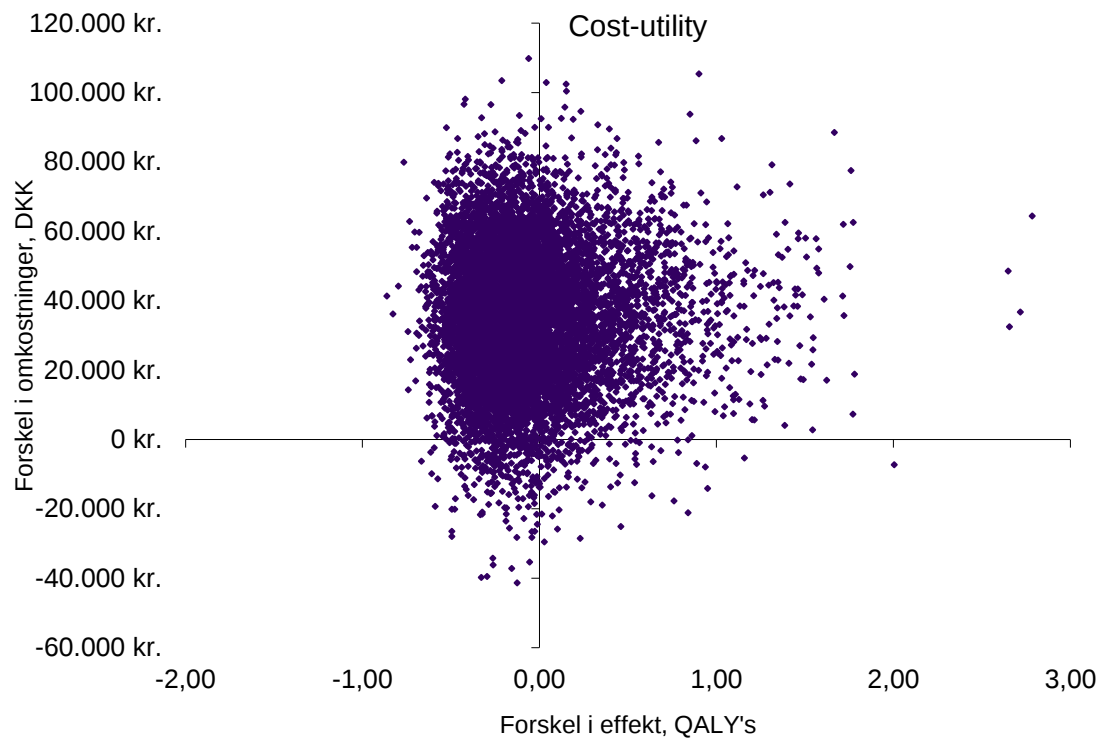
Probabilistiske følsomhedsanalyser

Ansøger har indsendt en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. Det fulde overblik over alle inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger forefindes i ansøgningen.

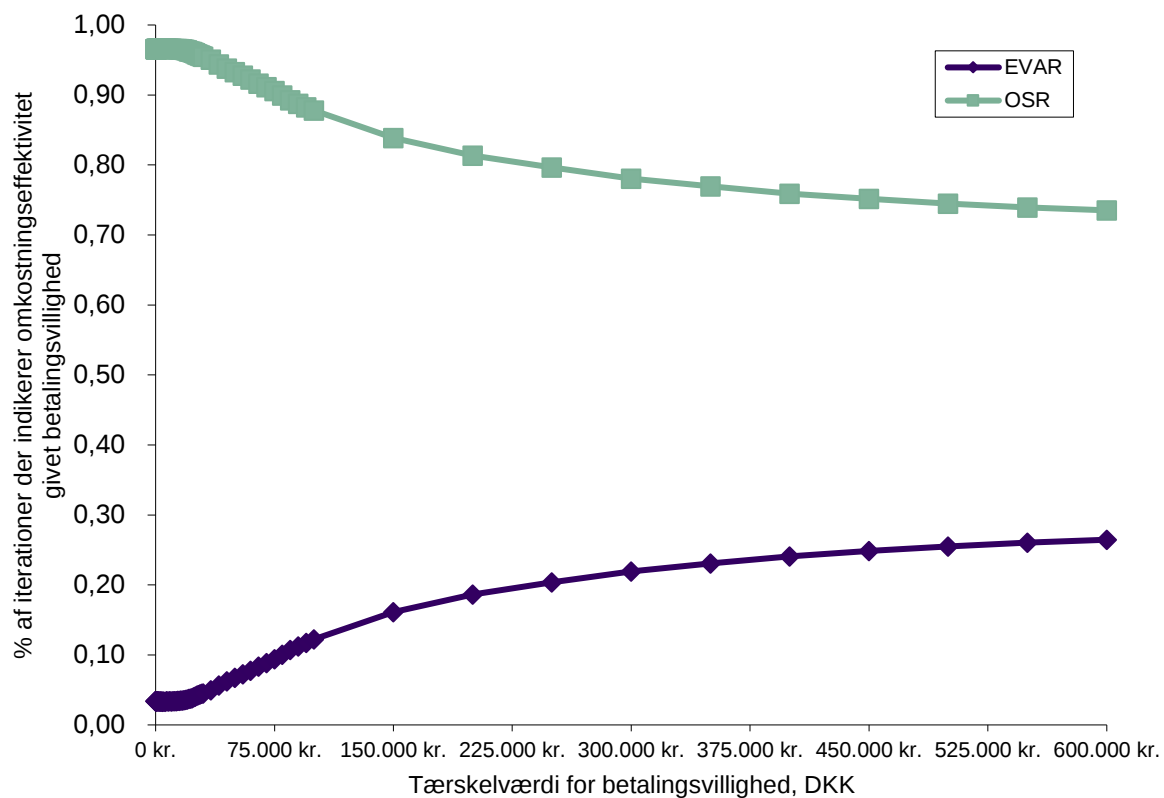
Sekretariatet har gennemført en PSA for både CUA'en og CEA'en, som er justeret i overensstemmelse med Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hovedanalyse. PSA'en for CUA'en og CEA'en er præsenteret i det inkrementelle omkostningseffektivitets scatter-plot med 10.000 iterationer i hhv. Figur 17 og Figur 19. PSA'en for CUA'en er størstedelen af iterationerne fordelt over de to øverste kvadranter. Heraf er 65% af iterationerne placeret i venstre kvadrant, som er en dominant kvadrant, og 31% i den højre kvadrant. Dette betyder, at der med den medtagne usikkerhed er 65% af iterationerne der viser at OSR er omkostningseffektiv og 31% viser at EVAR er dyrere, men bedre end OSR. PSA'en for CEA'en er størstedelen af iterationerne (79%) placeret i øverste højre kvadrant, hvilket betyder, at 79% af de samlede iterationer viser at EVAR er dyrere, men bedre end OSR.

I Figur 18 og Figur 20 præsenteres sandsynligheden for, at behandling med hhv. EVAR og OSR er omkostningseffektiv, givet forskellige betalingsvilligheder for hhv. effektmålene QALY og leveår med udgangspunkt i den gennemførte PSA. For effektmålet QALY, givet den inkluderede usikkerhed, vil behandling med OSR have størst sandsynlighed for at være omkostningseffektiv desuagtet betalingsvilligheden. For effektmålet leveår vil der med den inkluderede usikkerhed være 50% sandsynlighed for, at behandlingen med EVAR er omkostningseffektivt givet en betalingsvillighed på DKK 250.000.

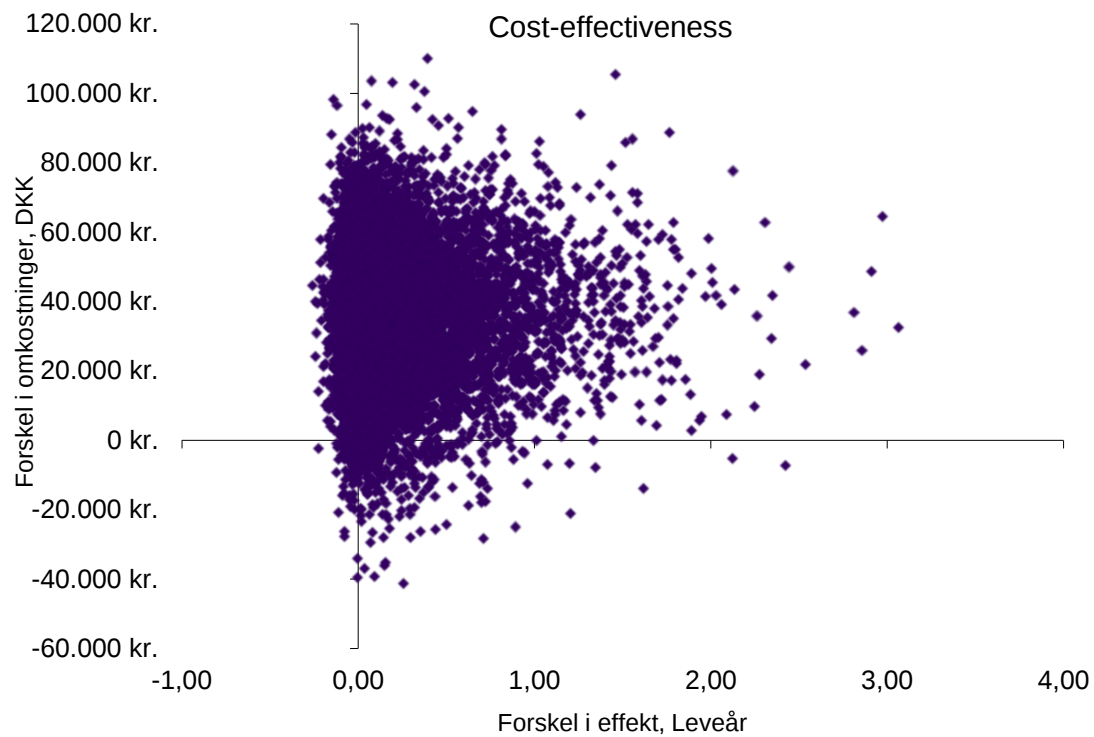
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende inkluderer og vedrører usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke metodiske usikkerheder. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



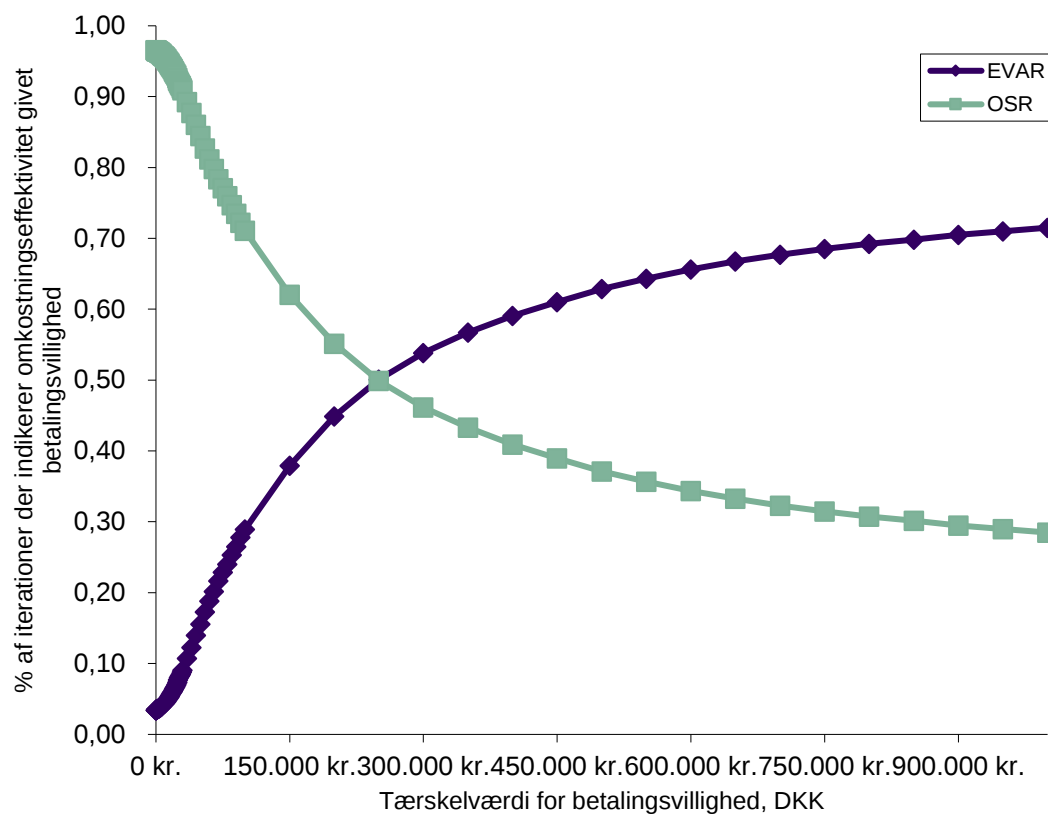
Figur 17 – Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts inkrementelle omkostningseffektivitets-scatter plot for cost-utility analysen af EVAR overfor OSR. Illustrationen inkluderer 10.000 tilfældelige iterationer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse (lilla punkter), QALY: Kvalitetsjusterede leveår



Figur 18 - Cost-effectiveness acceptability kurve for cost-utility analysen. Kurven indikerer sandsynligheden for, at behandling med EVAR er omkostningseffektiv set i forhold til OSR ved forskellige tærskelværdier for betalingsvilligheden relativt til effektmålet (kvalitetsjusterede leveår).



Figur 19 - Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts inkrementelle omkostningseffektivitets-scatter plot for cost-effectiveness analysen af EVAR overfor OSR. Illustrationen inkluderer 10.000 tilfældelige iterationer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse (lilla punkter).



Figur 20 Cost-effectiveness acceptability kurve for cost-effectiveness analysen. Kurven indikerer sandsynligheden for, at behandling med EVAR er omkostningseffektiv set i forhold til OSR ved forskellige tærskelværdier for betalingsvilligheden relativt til effektmålet leveår.

Fagudvalgets vurdering af resultater og følsomhedsanalyser

Fagudvalget bemærker, at disutility estimatet er behæftet med stor usikkerhed, da det er uklart hvilke data ansøger har brugt til at udregne disutility forbundet med indgrebene. Der henvises i stedet til resultaterne i afsnit 6.2.2 under Klinisk effekt og sikkerhed, som viser, at der ikke er nogen MKRF i utility mellem de to grupper. Dette betyder derfor, at resultaterne for CUA'en og effektforskellen på 0,096 er behæftet med stor usikkerhed.

Fagudvalget kan derfor ikke med sikkerhed bekræfte, at der er nogen forskel mellem de to behandlingsmetoder i den sundhedsøkonomiske model, men der er en tendens til fordel for EVAR når man kigger på leveår. Resultaterne for CEA'en viser en effektforskel i leveår på 0,2 og PSA'en viser at størstedelen (79%) af simuleringerne estimerer en øget effekt. Fagudvalget bemærker imidlertid, at resultaterne fra CEAC viser, at desuagtet betalingsvilligheden vil sandsynligheden for at EVAR er omkostningseffektiv ikke komme over 70%.

Den øget omkostning på ca. DKK 36.000 ved EVAR relaterer sig primært til stenten. Fagudvalget bemærker imidlertid, at OSR er forbundet med et højere tidsforbrug ifm. indgrebet samt længere indlæggelsestid.

9.8 Budgetkonsekvensanalyse og model

De årlige budgetkonsekvenser er baseret på en antagelse om, at EVAR anbefales af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Analysen vurderer to scenarier:

- Situationen hvor EVAR anbefales som førstevalgsbehandling, og
- Situationen hvor OSR anbefales som førstevalgsbehandling

Budgetkonsekvenserne beskriver forskellen mellem de samlede regionale udgifter forbundet med de to scenarier over en femårig periode. Budgetkonsekvensanalysens tidshorisont tager udgangspunkt i af Behandlingsrådets rammer og metodevejledning.

9.8.1 Population og markedsandel

Ansøger har anvendt den samme patientpopulation som i den sundhedsøkonomiske model. Andelen af patienter, der årligt behandles med enten EVAR eller OSR, har ansøger estimeret på baggrund af RKKP-rapporten for Karbasen. Da rapporten kun indeholder data for 2021 og 2022, er disse data – sammen med oplysninger fra AUH – benyttet til at estimere den samlede population. Den samlede patientpopulation er fastlagt ud fra RKKP-data, mens fordelingen mellem EVAR og OSR er baseret på AUH's data. Sekretariatet bemærker, at ansøger har angivet markedsandelen for EVAR som 56 % i ansøgningen og 58 % i excel-modellen. Da ansøger har anvendt 58 % i budgetkonsekvensanalysen i den tilsendte excel-model, vil denne procentsats ligeledes blive anvendt i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts analyse.

Ansøger har estimeret den totale patientpopulation der diagnosticeres årligt med AAA til 416 patienter. Desuden har ansøger antaget, at den totale patientpopulation pr. år forbliver konstant over den femårige periode. Ansøger har estimeret at 58% af patienterne i dag behandles med EVAR, mens 42% behandles med OSR. Ansøger forventer for scenariet med en positiv anbefaling af EVAR som førstevalgsbehandling et markedsoptag som angivet i Tabel 32. Ansøger beskriver i den forbindelse, at det ikke forventes, at en anbefaling om anvendelse af EVAR som førstevalgsbehandling, vil resultere i en ændring i markedsoptaget sammenlignet med i dag. For scenariet med en anbefaling af

OSR som førstevalgsbehandling, forventer ansøger derimod en ændring i markedsoptaget som angivet i Tabel 33 .

Tabel 32 – Patientpopulationens størrelse samt markedsoptag for EVAR og OSR såfremt EVAR anbefales som førstevalgsbehandling. Tabellen er en kopi af Tabel 18 fra ansøgningen.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
EVAR (%)	58%	58%	58%	58%	58%
OSR (%)	42%	42%	42%	42%	42%
Total patientpopulation	416	416	416	416	416

Tabel 33 – Patientpopulationens størrelse samt markedsoptag for EVAR og OSR såfremt OSR anbefales som førstevalgsbehandling. Tabellen er en kopi af Tabel 19 fra ansøgningen.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
EVAR (%)	55%	50%	38%	33%	28%
OSR (%)	45%	50%	62%	67%	72%
Total patientpopulation	416	416	416	416	416

Fagudvalgets vurdering af ansøgers estimerede population og markedsandel

Fagudvalget accepterer ansøgers estimerede population og markedsandel for patienter, der i dag modtager EVAR og OSR. Derudover bemærker fagudvalget, at ansøger forudsætter, at markedsandelen mellem EVAR og OSR kun vil ændre sig, hvis OSR anbefales som førstevalg. Da EVAR allerede er implementeret i regionerne, anerkender fagudvalget denne antagelse.

9.8.2 Inkluderede udgifter

Ansøger har anvendt en makroomkostningstilgang til udarbejdelsen af budgetkonsekvensanalysen. Det betyder, at beregningen af omkostningerne for indgrebet ved henholdsvis EVAR og OSR er baseret på en DRG-takst frem for de samlede omkostninger fra den sundhedsøkonomiske analyse.

Fagudvalgets vurdering af ansøgers inkluderede udgifter

Fagudvalget bemærker, at ansøger har anvendt en makroomkostningstilgang i udarbejdelsen af budgetkonsekvensanalysen, hvilket afviger fra den sundhedsøkonomiske analyse, der er baseret på en mikroomkostningstilgang. For at sikre konsistens tilpasses tilgangen til opgørelse af udgifter, så den følger samme metode som den sundhedsøkonomiske analyse. Konkret betyder det, at de samlede udgifter for EVAR og OSR fra den sundhedsøkonomiske analyse implementeres i budgetkonsekvensanalysen i stedet for DRG-taksterne for de to indgreb.

9.8.3 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts budgetkonsekvensanalyse

I Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts budgetkonsekvensanalyse af behandling med EVAR overfor OSR er justeringer gennemført i overensstemmelse med justeringerne foretaget for de sundhedsøkonomiske analyser.

Udgifterne til nuværende scenarie, hvor EVAR anbefales som førstevalgsbehandling er angivet i Tabel 34 og udgifterne til scenariet, hvor OSR anbefales som førstevalgsbehandling ses i Tabel 35. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut estimerer, at anvendelse af EVAR efter en femårig periode vil summere til en budgetkonsekvens på DKK 4.786.543,85. Resultatet er opgjort i Tabel 36.

Tabel 34 - Oversigt over udgifterne ved anbefaling af EVAR som førstevalgsbehandling over den femårige tidshorisont.

Udgifter til EVAR som førstevalgsbehandling (DKK)	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
EVAR					
Indgreb	32.502.758,25	32.502.758,25	32.502.758,25	32.502.758,25	32.502.758,25
Akut nyreskade	269.078,15	269.078,15	269.078,15	269.078,15	269.078,15
Myokardieinfarkt	12.938,83	12.938,83	12.938,83	12.938,83	12.938,83
Re-intervention	154.002,89	397.788,45	719.676,92	1.107.322,51	1.548.428,28
Post-operativ CT	1.259.371,01	1.259.371,01	1.259.371,01	1.259.371,01	1.259.371,01
Kontrolforløb CT	-	-	-	447.039,99	447.039,99
OSR					
Indgreb	17.556.760,78	17.556.760,78	17.556.760,78	17.556.760,78	17.556.760,78

Akut nyre- skade	618.610,44	618.610,44	618.610,44	618.610,44	618.610,44
Myokardiein- farkt	41.254,23	41.254,23	41.254,23	41.254,23	41.254,23
Re-intervention	45.730,15	118.505,64	215.130,87	332.154,24	466.078,84
Kontrolforløb CT	-	-	-	343.427,09	343.427,09
Totaludgifter	52.460.504,73	52.777.065,78	53.195.579,48	54.490.715,51	55.065.745,88

**Tabel 35 - Oversigt over udgifterne ved anbefaling af OSR som førstevalgsbehandling over den femårige tidshori-
sont.**

Udgifter til OSR som før- stevalgsbe- handling (DKK)	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
EVAR					
Indgreb	30.985.962,86	28.169.057,15	21.462.138,78	18.779.371,43	15.681.743,15
Akut nyreskade	256.521,17	233.201,06	177.677,00	155.467,38	129.823,27
Myokardiein- farkt	12.335,02	11.213,65	8.543,73	7.475,77	6.242,65
Re-intervention	154.002,89	390.601,65	687.766,54	1.007.484,21	1.339.586,55
Post-operativ CT	1.200.600,36	1.091.454,88	831.584,67	830.051,82	607.614,05
Kontrolforløb CT	-	-	-	447.039,99	423.105,20
OSR					
Indgreb	18.674.009,19	20.748.899,10	25.689.113,17	27.665.198,80	29.946.864,68
Akut nyreskade	657.976,56	731.085,07	905.152,94	974.780,09	1.055.174,33
Myokardiein- farkt	43.879,50	48.755,00	60.363,33	65.006,67	70.368,04
Re-intervention	45.730,15	121.415,74	228.076,61	372.717,39	551.133,34
Kontrolforløb CT	-	-	-	468.309,67	467.546,76
Totaludgifter	52.031.017,71	51.545.683,30	50.050.416,78	50.772.903,21	50.279.202,03

Tabel 36 – Oversigt over budgetkonsekvenser ved anbefaling af EVAR som førstelinjebehandling over den fem-årige tidshorisont.

Budgetkonse- kvenser pr. år	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budgetkonse- kvenser ved nu- værende behand- ling (DKK)	429.487,02	1.231.382,48	3.145.162,70	3.717.812,30	4.786.543,85

9.9 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts samlede vurdering

I dette afsnit gennemgår fagudvalget kort resultaterne vedrørende de sundhedsøkonomiske aspekter ved EVAR sammenlignet med OSR og giver deres samlede vurdering herfor.

Hovedanalysen viser, i base-case scenariet for både cost-utility analysen og omkostningseffektivitetsanalysen, at EVAR medfører en gennemsnitlig meromkostning over en livstidshorisont på DKK 36.145,37 pr. patient. Cost-utility analysen viser desuden, at EVAR er forbundet med en QALY på -0,0965. Det skal dog understreges, at der ikke er fundet nogen klinisk relevant forskel for dette effektmål. Omkostningseffektivitetsanalysen, med tilsvarende livstidshorisont, viser, at EVAR er forbundet med en stigning på 0,2 leveår pr. patient.

Fagudvalget fremhæver vigtigheden af følsomhedsanalyserne, da de indebærer betydelig usikkerhed. Resultaterne heraf indikerer, at parametrene indlæggelsestid og 30-dages mortalitet har en væsentlig betydning for resultatet. Med udgangspunkt i PSA'en for CUA'en, viser størstedelen af simulationerne at EVAR medfører flere omkostninger og ringere effekt end OSR (ca. 65%). Hvorimod PSA'en for CEA'en viser 79% af simulationerne, at EVAR er forbundet med flere omkostninger og bedre effekt sammenlignet med OSR. Fagudvalget udstreger dog, at sandsynligheden for, at EVAR er omkostningseffektiv, ikke overstiger 70 % – uanset betalingsvilligheden.

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut estimerer, at anvendelse af EVAR efter en femårig periode vil summere til en budgetkonsekvens på ca. DKK 4.8 mio. Fagudvalget påpeger, at en anbefaling af enten EVAR eller OSR vil påvirke ressourceforbruget forskelligt. Hvis EVAR anbefales som førstevalg, kan det øge ventetiden på røntgenundersøgelser, da behandlingen kræver flere CT-scanninger. Omvendt vil en anbefaling af OSR som førstevalg påvirke kapaciteten på sengeafsnit, da denne behandling medfører længere indlæggelsestid.

Fagudvalget påpeger, at usikkerheden ikke kun knytter sig til inputparametrene, men også til den anvendte metode. På baggrund af denne betydelige usikkerhed i de sundhedsøkonomiske analyser, vurderer fagudvalget, at OSR og EVAR kan betragtes som ligeværdige behandlingsmetoder. En samlet vurdering af både Klinisk effekt og sikkerhed samt sundhedsøkonomi kan dermed give en mere nuanceret indsigt og vejledende anbefaling.

10 Referencer

1. Patienthåndbogen - Sundhed.dk. Legemspulsåren, udvidelse (aneurisme) [Internet]. [cited 2023 Jul 10]. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/hjerte-og-blodkar/sygdomme/blodaarsygdom/legempulsaaren-udvidelse/>
2. sundhed.dk. Aortaaneurismer - Lægehåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [cited 2023 Jul 10]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hjerte-kar/tilstande-og-sygdomme/karsygdomme/aortaaneurismer/>
3. Sundhedsdatastyrelsen. Landspatientregisteret: Avanceret udtræk [Internet]. [cited 2023 Jul 10]. Available from: <https://www.esundhed.dk/Emner/Operationer-og-diagnoser/Landspatientregisteret-Avanceret-udtraek#tabpanel1726EA3ED43A64B6986C224D59AC1D989>
4. Dahl M, Lindholt J, Søgaard R, Refsgaard J, Svenstrup D, Moeslund NJ, et al. Relevance of the Viborg Population Based Screening Programme (VISP) for Cardiovascular Conditions Among 67 Year Olds: Attendance Rate, Prevalence, and Proportion of Initiated Cardiovascular Medicines Stratified By Sex. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2023;66(1):119–29.
5. RKKP. National Årsrapport 2022 - Landsregistret Karbase. www.Karbase.Dk. 2023.
6. Paravastu SCV, Jayarajasingam R, Cottam R, Palfreyman SJ, Michaels JA, Thomas SM. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Jan 23;971–83.
7. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzeele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019 Jan [cited 2023 Aug 11];57(1):8–93.
8. Rigshospitalet. Udposning på hovedpulsåren - operation (åben operation for AAA (abdominalt aortaaneurisme)) [Internet]. rigshospitalet.dk. Available from: <https://www.rigshospitalet.dk/undersoegelse-og-behandling/find-undersoegelse-og-behandling/Sider/Udposning-paa-hovedpulsaaren---operation-aaben-operation-for-AAA-abdominalt-aortaaneurisme-27796.aspx>
9. Aarhus Universitetshospital (AUH). Udposning på legemspulsåren, åben operation af (AAA) [Internet]. www.auh.dk. Available from: <https://www.auh.dk/patientvejledninger/hjerte-lunge-og-karkirurgi/karkirurgi/udposning-pa-legempulsaren-aben-operation-af/>
10. Dansk Karkirurgisk Selskab (DKKS). Vejledninger - DKKS [Internet]. [cited 2023 Aug 24]. Available from: <https://www.karkirurgi.dk/vejledninger>
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abdominal aortic aneurysm: diagnosis and management [NG156]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2020.
12. CADTH. Economic Evaluations & Models - CINAHL. Canada's Drug Agency Search Filters Database. 2025.

13. CADTH. Economic Evaluations & Models - PubMed. Canada's Drug Agency Search Filters Database. 2025.
14. Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P, et al. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *J Vasc Surg.* 2011 May 1;53(5):1167-1173.e1.
15. Blankensteijn JD, de Jong SECA, Prinssen M, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SMM, et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2005 Jun 9 [cited 2023 Sep 26];352(23 PG-2398–405):2398–405.
16. de Bruin JL, Groenwold RH, Baas AF, Brownrigg JR, Prinssen M, Grobbee DE, et al. Quality of life from a randomized trial of open and endovascular repair for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2016;103(8 PG-995–1002):995–1002.
17. Prinssen M, Verhoeven ELGG, Buth J, Cuypers PWMM, van Sambeek MRHMHM, Balm R, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *New England Journal of Medicine.* 2004 Oct 14;351(16 PG-1607–1618):1607–18.
18. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG, participants E trial. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: Randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Sep 4 [cited 2023 Sep 26];364(9437):843–8.
19. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016 Nov 12 [cited 2023 Jul 11];388(10058):2366–74.
20. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg FT, Matsumura JS, Kohler TR, et al. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: A randomized trial. *JAMA.* 2009 Oct 14 [cited 2023 Sep 26];302(14):1535–42.
21. Epple J, Svidlova Y, Schmitz-Rixen T, Böckler D, Lingwal N, Grundmann RT. Long-Term Outcome of Intact Abdominal Aortic Aneurysm After Endovascular or Open Repair. *Vasc Endovascular Surg.* 2023;57(8 PG-829–837):829–37.
22. Ettengruber A, Epple J, Schmitz-Rixen T, Böckler D, Grundmann RT. Long-term outcome and cancer incidence after abdominal aortic aneurysm repair. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407(8 PG-3691–3699):3691–9.
23. Huang Y, Gloviczki P, Oderich GS, Duncan AA, Kalra M, Fleming MD, et al. Outcome after open and endovascular repairs of abdominal aortic aneurysms in matched cohorts using propensity score modeling. *J Vasc Surg.* 2015 Aug 1 [cited 2024 Feb 9];62(2 PG-304-11 e2):304-11 e2.
24. Schermerhorn ML, Buck DB, O'Malley AJ, Curran T, McCallum JC, Darling J, et al. Long-Term Outcomes of Abdominal Aortic Aneurysm in the Medicare Population. *N Engl J Med.* 2015;373(4 PG-328–38):328–38.

25. Sugimoto M, Koyama A, Niimi K, Kodama A, Banno H, Komori K. Long-term Comparison of Endovascular and Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: Retrospective Analysis of Matched Cohorts with Propensity Score. *Ann Vasc Surg*. 2017 [cited 2024 Feb 9];43:96–103.
26. Yei K, Mathlouthi A, Naazie I, Elsayed N, Clary B, Malas M. Long-term Outcomes Associated With Open vs Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair in a Medicare-Matched Database. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5 PG-e2212081):e2212081.
27. Reeves B, Deeks J, Higgins J, Shea B, Tugwell J, Wells GA. Chapter 24: Including non-randomized studies on intervention effects. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 62. 2021;2(February):online.
28. Sterne JAC, Hernán MA, McAleenan A, Reeves BC, Higgins JPT. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2019;3(February):621–41.
29. Cochrane Risk of Bias Methods group. The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions, Version 2 (ROBINS-I V2) assessment tool. Vol. 2. 2024.
30. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, Blankensteijn JD, Lederle FA, Becquemin J-P, et al. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *British Journal of Surgery*. 2017 Feb 3 [cited 2023 Sep 26];104(3):166–78.
31. Lieberg J, Kadatski KG, Kals M, Paapstel K, Kals J. Five-year survival after elective open and endovascular aortic aneurysm repair. *Scand J Surg*. 2022;111(1 PG-14574969211048708):14574969211048708.
32. Choi K, Han Y, Ko GY, Cho YP, Kwon TW. Early and Late Outcomes of Endovascular Aortic Aneurysm Repair versus Open Surgical Repair of an Abdominal Aortic Aneurysm: A Single-Center Study. *Ann Vasc Surg*. 2018;51(PG-187-191):187–91.
33. Giannopoulos S, Kokkinidis DG, Armstrong EJ. Long-Term Outcomes of Endovascular vs Open Surgical Repair for Abdominal Aortic Aneurysms: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2020 Oct 1;21(10):1253–9.
34. Patel R, Powell JT, Sweeting MJ, Epstein DM, Barrett JK, Greenhalgh RM. The UK endovascular aneurysm repair (EVAR) randomised controlled trials: Long-term follow-up and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2018 [cited 2023 Sep 26];22(5):1–132.
35. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 62. 2021;3(February).
36. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Dec 1 [cited 2025 Mar 25];14(1):1–13.
37. Thomas D, Anderson D, Hulten E, McRae F, Ellis S, Malik JA, et al. Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: Incidence of cardiovascular events in 632 patients in a department of defense cohort over 6-year follow-up. *Vascular*. 2015;23(3 PG-234–9):234–9.

38. Bayer A, Kaschwich M, Caliebe A, Berndt R, Rusch R, Pfarr J, et al. Sexual Dysfunction Before and after Treatment of Infrarenal Aortic Aneurysm Patients. *Ann Vasc Surg.* 2021;76(PG-318-324):318–24.
39. Rosen RC, Allen KR, Ni X, Araujo AB. Minimal clinically important differences in the erectile function domain of the international index of erectile function scale. *Eur Urol.* 2011;60(5):1010–6.
40. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
41. Sterne JAC, Savović J, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366(4898).
42. Cochrane Risk of Bias Methods group. The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions, Version 2 (ROBINS-I V2) assessment tool. Vol. 2. 2024.
43. Behrendt CA, Rieß HC, Schwaneberg T, Larena-Avellaneda A, Kölbel T, Tsilimparis N, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Colonic Ischaemia in Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56(4 PG-507–513):507–13.
44. Castagno C, Varetto G, Quagliano S, Frola E, Scozzari G, Bert F, et al. Acute kidney injury after open and endovascular elective repair for infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2016;64(4 PG-928-933 e1):928-933 e1.
45. De La Motte L, Jensen LP, Vogt K, Kehlet H, Schroeder T V., Lonn L. Outcomes after elective aortic aneurysm repair: a nationwide Danish cohort study 2007-2010. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 [cited 2024 Feb 9];46(PG-57-64):57–64.
46. Dovzhanskiy DI, Bischoff MS, Wilichowski CD, Rengier F, Klempka A, Bockler D. Outcome analysis and risk factors for postoperative colonic ischaemia after aortic surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2020;405(7 PG-1031–1038):1031–8.
47. Hynes CF, Endicott KM, Iranmanesh S, Amdur RL, Macsata R. Reoperation rates after open and endovascular abdominal aortic aneurysm repairs. *J Vasc Surg.* 2017;65(5 PG-1323–1328):1323–8.
48. Revuelta Suero S, Martinez Lopez I, Hernandez Mateo M, Serrano Hernando FJ. Outcomes of the Repair of 1000 Abdominal Aortic Aneurysms in the Endovascular Era. *Ann Vasc Surg.* 2019;59(PG-63-72):63–72.
49. Hicks CW, Black JH, Arhuidese I, Asanova L, Qazi U, Perler BA, et al. Mortality variability after endovascular versus open abdominal aortic aneurysm repair in a large tertiary vascular center using a Medicare-derived risk prediction model. *J Vasc Surg.* 2015 Feb 1 [cited 2024 Feb 9];61(PG-291-297):291–7.
50. Berman L, Curry L, Goldberg C, Gusberg R, Fraenkel L. Pilot testing of a decision support tool for patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2011;53(2):285-292.e1.
51. Jones JM, Hu YD, Eid MA, Sensenig CJ, Mehta KS, Goldwag JL, et al. Short-Term Concerns Primarily Determine Patient Preference for Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Journal of Surgical Research.* 2022;269(January):119–28.

52. Eid MA, Barnes JA, Mehta K, Wanken Z, Columbo J, Kang R, et al. Factors associated with preference of choice of aortic aneurysm repair in the PReference for Open Versus Endovascular repair of AAA (PROVE-AAA) study. *J Vasc Surg.* 2022 Dec;76(6):1556–64.
53. Berman L, Curry L, Gusberg R, Dardik A, Fraenkel L. Informed consent for abdominal aortic aneurysm repair: The patient's perspective. *J Vasc Surg.* 2008 Aug;48(2):296-302.e1.
54. Machin M, Van Herzele I, Ubbink D, Powell JT. Shared Decision Making and the Management of Intact Abdominal Aortic Aneurysm: A Scoping Review of the Literature. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2023;65(6):839–49.
55. Pettersson ME, Bergbom I. Life is about so much more: Patients' experiences of health, well-being, and recovery after operation of abdominal aortic aneurysm with open and endovascular treatment—A prospective study. *Journal of Vascular Nursing.* 2019 Sep;37(3):160–8.
56. George EL, Arya S, Ho VT, Stern JR, Sgroi MD, Chandra V, et al. Trends in annual open abdominal aortic surgical volumes for vascular trainees compared with annual national volumes in the endovascular era. *J Vasc Surg.* 2022;76(4):1079–86.
57. Sundaram N, Sampson L, Marica S, Ronsivalle J, Rizzo A, Cagir B. Starting a Vascular Surgery Fellowship at a Rural Healthcare Center. *Journal of Surgical Research.* 2023;283:611–8.
58. Elsayed N, Khan MA, Naazie I, Gupta J Das, De Martino R, Malas MB. The Impact of Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms on Vascular Surgery Training in Open Aneurysm Repair. *J Vasc Surg.* 2021;74(3):e158–9.
59. Ullery BW, Nathan DP, Jackson BM, Wang GJ, Fairman RM, Woo EY. Qualitative impact of the endovascular era on vascular surgeons' comfort level and enjoyment with open and endovascular AAA repairs. *Vasc Endovascular Surg.* 2012;46(2):150–6.
60. Dua A, Upchurch GR, Lee JT, Eidt J, Desai SS. Predicted shortfall in open aneurysm experience for vascular surgery trainees. *J Vasc Surg.* 2014;60(4):945–9.
61. Kosiorowska K, Berezowski M, Beyersdorf F, Jasinski M, Kreibich M, Kondov S, et al. Can a trainee perform endovascular aortic repair as effectively and safely as an experienced specialist? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021;31(6):841–6.
62. Human Mortality Database. Danish Mortality [Internet]. [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://mortality.org/Country/Country?cntr=DNK>
63. Shahin Y, Dixon S, Kerr K, Cleveland T, Goode SD. Endovascular aneurysm repair offers a survival advantage and is cost-effective compared with conservative management in patients physiologically unfit for open repair. *J Vasc Surg.* 2023 Feb;77(2):386-395.e3.
64. Ældre Sagen. Folkepensionisternes indkomst og formue 2020 [Internet]. 2020 [cited 2025 Mar 24]. Available from: Folkepensionisternes indkomst og formue 2020

11 Fagudvalgets sammensætning

Sammensætning af Fagudvalget vedr. evaluering af endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer

Formand	Indstillet af
Christian Nikolaj Petersen Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber (LVS)
Medlemmer	Udpeget af
Morten Bramsen Overlæge	Region Nordjylland
Trine Maria Jørgensen Cheflæge	Region Syddanmark
Saeid Haghgozar Shahidi Overlæge	Region Sjælland
Hossein Mohit Mafi Overlæge	Region Midtjylland
Nikolaj Eldrup Cheflæge, ph.d., klinisk lektor	Region Hovedstaden
Lene Rosenlund Category Manager	Regionernes Fælles Indkøbsfunktion (RFI)

12 Bilag

12.1 Søgestrengene

12.1.1 Klinisk effekt og sikkerhed

Tabel 37 – Antal søgeresultater for søgning 2, 3, 4 i henhold til afsnit 6. * Primærlitteratur (2019-frem). **Effektmål: Cancer. ***Effektmål: Infected graft (oktober 2016-), Iskæmi i underekstremiteter (april 2017-), Tarmiskæmi (april 2017-)

Database	Platform	Resultat*	Resultat**	Resultat***	Dato
PubMed	PubMed.gov	3944	414	472	08.02.2024
Embase	Embase.com	3666	334	541	08.02.2024
Cochrane Library	Wiley	311	46	49	08.02.2024
CINAHL with Full Text	EBSCOhost	530	53	44	08.02.2024
I alt		8451	847	1106	
÷ dubletter vha. EndNote		5682	603	845	

12.1.1.1 PubMed

Search	Query	Results
#39	Search: (((((((("Aortic Aneurysm, Abdominal"[Mesh]) OR (abdominal aortic aneurysm*[Title/Abstract] OR abdominal aorta aneurysm*[Title/Abstract])) OR (aneurysm*[Title/Abstract] AND (abdom*[Title/Abstract] OR thoracoabdom*[Title/Abstract] OR thoraco-abdom*[Title/Abstract] OR aort*[Title/Abstract] OR spontan*[Title/Abstract] OR infrarenal*[Title/Abstract] OR infra-renal*[Title/Abstract] OR juxtarenal*[Title/Abstract] OR juxta-renal*[Title/Abstract] OR pararenal*[Title/Abstract] OR para-renal*[Title/Abstract] OR suprarenal*[Title/Abstract] OR supra-renal*[Title/Abstract] OR short neck*[Title/Abstract] OR shortneck*[Title/Abstract] OR visceral aortic segment*[Title/Abstract])))) OR (AAA[Title/Abstract] OR cAAA[Title/Abstract] OR tAAA[Title/Abstract])) AND (((("Vascular Surgical Procedures"[Mesh:NoExp] OR "Blood Vessel Prosthesis Implantation"[Mesh] OR "Blood Vessel Prosthesis"[Mesh]) OR ("Stents"[Mesh])) OR (blood[Title/Abstract] AND vessel*[Title/Abstract] AND (transplant*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract] OR implant*[Title/Abstract])) OR (endovasc*[Title/Abstract] OR endostent*[Title/Abstract] OR endograft*[Title/Abstract] OR EVAR[Title/Abstract] OR Palmaz[Title/Abstract] OR stent*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract])) OR (endovascular*[Title/Abstract] AND (aneurysm*[Title/Abstract] OR aort*[Title/Abstract]) AND repair*[Title/Abstract])) OR ("Aortic Aneurysm, Abdominal/surgery"[Mesh])) AND (((((((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR	***472

mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word]
OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])) OR rct[Text
Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND
(blind[Text Word] OR mask[Text Word])) OR placebo[Text Word]) OR
(("Epidemiologic Studies"[Mesh]) OR ((((((Comparative Study"[Publication Type])
OR ("Evaluation Studies"[Publication Type] OR "Evaluation Studies as
Topic"[Mesh])) OR ("Multicenter Studies as Topic"[Mesh] OR "Multicenter
Study"[Publication Type])) OR ("Observational Studies as Topic"[Mesh] OR
"Observational Study"[Publication Type])) OR ("Validation Study"[Publication Type]
OR "Validation Studies as Topic"[Mesh])) OR (((Epidemiologic[Text Word] OR
cohort*[Text Word] OR perspective[Text Word] OR prospective[Text Word] OR
longitud*[Text Word] OR follow-up[Text Word] OR follow up[Text Word] OR
followup[Text Word] OR retro-spective[Text Word] OR retrospective[Text Word] OR
case-control*[Text Word] OR case control*[Text Word] OR observational[Text Word]
OR cross-section*[Text Word] OR cross section*[Text Word] OR multi-cent*[Text
Word] OR multicent*[Text Word] OR evaluation[Text Word] OR comparative[Text
Word] OR intervention[Text Word] OR provoca*[Text Word] OR validation[Text
Word])) AND (study[Text Word] OR studies[Text Word] OR trial*[Text Word] OR
analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])))) AND (((("Prosthesis-Related
Infections"[Mesh]) OR ((graft*[Title/Abstract] OR endograft*[Title/Abstract]) AND
infect*[Title/Abstract])) AND (("2016/10/01"[Date - Publication] : "2024"[Date -
Publication])) OR (((("Lower Extremity"[Mesh]) OR (lower extrem*[Title/Abstract]
OR lower limb*[Title/Abstract])) OR (("Intestines"[Mesh]) OR (bowel*[Title/Abstract]
OR colon*[Title/Abstract] OR intestin*[Title/Abstract])) AND (("Ischemia"[Mesh]) OR
(ischemi*[Title/Abstract] OR ischaemi*[Title/Abstract])) AND (("2017/04/01"[Date -
Publication] : "2024"[Date - Publication])))) AND (Danish[Language] OR
English[Language] OR Norwegian[Language] OR Swedish[Language]) NOT
systematicreview[Filter] Sort by: Publication Date

#37

Search: (((((((("Aortic Aneurysm, Abdominal"[Mesh]) OR (abdominal aortic
aneurysm*[Title/Abstract] OR abdominal aorta aneurysm*[Title/Abstract])) OR
(aneurysm*[Title/Abstract] AND (abdom*[Title/Abstract] OR
thoracoabdom*[Title/Abstract] OR thoraco-abdom*[Title/Abstract] OR
aort*[Title/Abstract] OR spontan*[Title/Abstract] OR infrarenal*[Title/Abstract] OR
infra-renal*[Title/Abstract] OR juxtarenal*[Title/Abstract] OR juxta-
renal*[Title/Abstract] OR pararenal*[Title/Abstract] OR para-renal*[Title/Abstract] OR
suprarenal*[Title/Abstract] OR supra-renal*[Title/Abstract] OR short
neck*[Title/Abstract] OR shortneck*[Title/Abstract] OR visceral aortic
segment*[Title/Abstract])) OR (AAA[Title/Abstract] OR cAAA[Title/Abstract] OR
tAAA[Title/Abstract])) AND (((("Vascular Surgical Procedures"[Mesh:NoExp] OR
"Blood Vessel Prosthesis Implantation"[Mesh] OR "Blood Vessel Prosthesis"[Mesh])
OR ("Stents"[Mesh])) OR (blood[Title/Abstract] AND vessel*[Title/Abstract] AND
(transplant*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract] OR implant*[Title/Abstract])) OR
(endovasc*[Title/Abstract] OR endostent*[Title/Abstract] OR
endograft*[Title/Abstract] OR EVAR[Title/Abstract] OR Palmaz[Title/Abstract] OR
stent*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract])) OR (endovascular*[Title/Abstract]
AND (aneurysm*[Title/Abstract] OR aort*[Title/Abstract]) AND
repair*[Title/Abstract])) OR ("Aortic Aneurysm, Abdominal/surgery"[Mesh])) AND
((((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as
Topic"[Mesh])) OR ((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR
crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR
mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word]
OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])) OR rct[Text
Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND
(blind[Text Word] OR mask[Text Word])) OR placebo[Text Word]) OR
(("Epidemiologic Studies"[Mesh]) OR ((((((Comparative Study"[Publication Type])
OR ("Evaluation Studies"[Publication Type] OR "Evaluation Studies as
Topic"[Mesh])) OR ("Multicenter Studies as Topic"[Mesh] OR "Multicenter

523

Study"[Publication Type])) OR ("Observational Studies as Topic"[Mesh] OR
"Observational Study"[Publication Type])) OR ("Validation Study"[Publication Type]
OR "Validation Studies as Topic"[Mesh])) OR (((("Epidemiologic[Text Word] OR
cohort*[Text Word] OR perspective[Text Word] OR prospective[Text Word] OR
longitud*[Text Word] OR follow-up[Text Word] OR follow up[Text Word] OR
followup[Text Word] OR retro-spective[Text Word] OR retrospective[Text Word] OR
case-control*[Text Word] OR case control*[Text Word] OR observational[Text Word]
OR cross-section*[Text Word] OR cross section*[Text Word] OR multi-cent*[Text
Word] OR multicent*[Text Word] OR evaluation[Text Word] OR comparative[Text
Word] OR intervention[Text Word] OR provoca*[Text Word] OR validation[Text
Word])))) AND (study[Text Word] OR studies[Text Word] OR trial*[Text Word] OR
analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])))) AND (((("Prosthesis-Related
Infections"[Mesh] OR ((graft*[Title/Abstract] OR endograft*[Title/Abstract]) AND
infect*[Title/Abstract])) AND (("2016/10/01"[Date - Publication] : "2024"[Date -
Publication])) OR (((("Lower Extremity"[Mesh] OR (lower extremit*[Title/Abstract]
OR lower limb*[Title/Abstract])) OR ("Intestines"[Mesh] OR (bowel*[Title/Abstract]
OR colon*[Title/Abstract] OR intestin*[Title/Abstract])) AND ("Ischemia"[Mesh] OR
(ischemi*[Title/Abstract] OR ischaemi*[Title/Abstract])) AND (("2017/04/01"[Date -
Publication] : "2024"[Date - Publication])))) Sort by: Publication Date

#36 Search: (((("Prosthesis-Related Infections"[Mesh] OR ((graft*[Title/Abstract] OR
endograft*[Title/Abstract]) AND infect*[Title/Abstract])) AND (("2016/10/01"[Date -
Publication] : "2024"[Date - Publication])) OR (((("Lower Extremity"[Mesh] OR
(lower extremit*[Title/Abstract] OR lower limb*[Title/Abstract])) OR
(("Intestines"[Mesh] OR (bowel*[Title/Abstract] OR colon*[Title/Abstract] OR
intestin*[Title/Abstract])) AND ("Ischemia"[Mesh] OR (ischemi*[Title/Abstract] OR
ischaemi*[Title/Abstract])) AND (("2017/04/01"[Date - Publication] : "2024"[Date -
Publication])))) Sort by: Publication Date **28,549**

#35 Search: (((("Lower Extremity"[Mesh] OR (lower extremit*[Title/Abstract] OR lower
limb*[Title/Abstract])) OR ("Intestines"[Mesh] OR (bowel*[Title/Abstract] OR
colon*[Title/Abstract] OR intestin*[Title/Abstract])) AND ("Ischemia"[Mesh] OR
(ischemi*[Title/Abstract] OR ischaemi*[Title/Abstract])) AND (("2017/04/01"[Date -
Publication] : "2024"[Date - Publication])) Sort by: Publication Date **9,731**

#16 Search: (("Prosthesis-Related Infections"[Mesh] OR ((graft*[Title/Abstract] OR
endograft*[Title/Abstract]) AND infect*[Title/Abstract])) AND (("2016/10/01"[Date -
Publication] : "2024"[Date - Publication])) Sort by: Publication Date **18,981**

#10 Search: (((((((("Aortic Aneurysm, Abdominal"[Mesh] OR (abdominal aortic
aneurysm*[Title/Abstract] OR abdominal aorta aneurysm*[Title/Abstract])) OR
(aneurysm*[Title/Abstract] AND (abdom*[Title/Abstract] OR
thoracoabdom*[Title/Abstract] OR thoraco-abdom*[Title/Abstract] OR
aort*[Title/Abstract] OR spontan*[Title/Abstract] OR infrarenal*[Title/Abstract] OR
infra-renal*[Title/Abstract] OR juxtarenal*[Title/Abstract] OR juxta-
renal*[Title/Abstract] OR pararenal*[Title/Abstract] OR para-renal*[Title/Abstract] OR
suprarenal*[Title/Abstract] OR supra-renal*[Title/Abstract] OR short
neck*[Title/Abstract] OR shortneck*[Title/Abstract] OR visceral aortic
segment*[Title/Abstract])))) OR (AAA[Title/Abstract] OR cAAA[Title/Abstract] OR
tAAA[Title/Abstract])) AND (((("Vascular Surgical Procedures"[Mesh:NoExp] OR
"Blood Vessel Prosthesis Implantation"[Mesh] OR "Blood Vessel Prosthesis"[Mesh])
OR ("Stents"[Mesh])) OR (blood[Title/Abstract] AND vessel*[Title/Abstract] AND
(transplant*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract] OR implant*[Title/Abstract])) OR
(endovasc*[Title/Abstract] OR endostent*[Title/Abstract] OR
endograft*[Title/Abstract] OR EVAR[Title/Abstract] OR Palmaz[Title/Abstract] OR
stent*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract])) OR (endovascular*[Title/Abstract]
AND (aneurysm*[Title/Abstract] OR aort*[Title/Abstract]) AND
repair*[Title/Abstract])) OR ("Aortic Aneurysm, Abdominal/surgery"[Mesh])) AND

(((((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word]))) OR rct[Text Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR mask[Text Word]))) OR placebo[Text Word]) OR ((("Epidemiologic Studies"[Mesh]) OR ((((((("Comparative Study"[Publication Type] OR ("Evaluation Studies"[Publication Type] OR "Evaluation Studies as Topic"[Mesh])) OR ("Multicenter Studies as Topic"[Mesh] OR "Multicenter Study"[Publication Type])) OR ("Observational Studies as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[Publication Type])) OR ("Validation Study"[Publication Type] OR "Validation Studies as Topic"[Mesh]))) OR (((Epidemiologic[Text Word] OR cohort*[Text Word] OR perspective[Text Word] OR prospective[Text Word] OR longitud*[Text Word] OR follow-up[Text Word] OR follow up[Text Word] OR followup[Text Word] OR retro-spective[Text Word] OR retrospective[Text Word] OR case-control*[Text Word] OR case control*[Text Word] OR observational[Text Word] OR cross-section*[Text Word] OR cross section*[Text Word] OR multi-cent*[Text Word] OR multicent*[Text Word] OR evaluation[Text Word] OR comparative[Text Word] OR intervention[Text Word] OR provoca*[Text Word] OR validation[Text Word])))) AND (study[Text Word] OR studies[Text Word] OR trial*[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])))) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (cancer*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract])) AND (Danish[Language] OR English[Language] OR Norwegian[Language] OR Swedish[Language])) Sort by: Publication Date

#9

Search: (((((((("Aortic Aneurysm, Abdominal"[Mesh]) OR (abdominal aortic aneurysm*[Title/Abstract] OR abdominal aorta aneurysm*[Title/Abstract])) OR (aneurysm*[Title/Abstract] AND (abdom*[Title/Abstract] OR thoracoabdom*[Title/Abstract] OR thoraco-abdom*[Title/Abstract] OR aort*[Title/Abstract] OR spontan*[Title/Abstract] OR infrarenal*[Title/Abstract] OR infra-renal*[Title/Abstract] OR juxtarenal*[Title/Abstract] OR juxta-renal*[Title/Abstract] OR pararenal*[Title/Abstract] OR para-renal*[Title/Abstract] OR suprarenal*[Title/Abstract] OR supra-renal*[Title/Abstract] OR short neck*[Title/Abstract] OR shortneck*[Title/Abstract] OR visceral aortic segment*[Title/Abstract])))) OR (AAA[Title/Abstract] OR cAAA[Title/Abstract] OR tAAA[Title/Abstract])) AND (((("Vascular Surgical Procedures"[Mesh:NoExp] OR "Blood Vessel Prosthesis Implantation"[Mesh] OR "Blood Vessel Prosthesis"[Mesh]) OR ("Stents"[Mesh])) OR (blood[Title/Abstract] AND vessel*[Title/Abstract] AND (transplant*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract] OR implant*[Title/Abstract])))) OR (endovasc*[Title/Abstract] OR endostent*[Title/Abstract] OR endograft*[Title/Abstract] OR EVAR[Title/Abstract] OR Palmaz[Title/Abstract] OR stent*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract])) OR (endovascular*[Title/Abstract] AND (aneurysm*[Title/Abstract] OR aort*[Title/Abstract]) AND repair*[Title/Abstract])) OR ("Aortic Aneurysm, Abdominal/surgery"[Mesh])) AND (((((((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word]))) OR rct[Text Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR mask[Text Word]))) OR placebo[Text Word]) OR ((("Epidemiologic Studies"[Mesh]) OR ((((((("Comparative Study"[Publication Type] OR ("Evaluation Studies"[Publication Type] OR "Evaluation Studies as Topic"[Mesh])) OR ("Multicenter Studies as Topic"[Mesh] OR "Multicenter Study"[Publication Type])) OR ("Observational Studies as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[Publication Type])) OR ("Validation Study"[Publication Type]

464

OR "Validation Studies as Topic"[Mesh])) OR (((Epidemiologic[Text Word] OR cohort*[Text Word] OR perspective[Text Word] OR prospective[Text Word] OR longitud*[Text Word] OR follow-up[Text Word] OR follow up[Text Word] OR followup[Text Word] OR retro-spective[Text Word] OR retrospective[Text Word] OR case-control*[Text Word] OR case control*[Text Word] OR observational[Text Word] OR cross-section*[Text Word] OR cross section*[Text Word] OR multi-cent*[Text Word] OR multicent*[Text Word] OR evaluation[Text Word] OR comparative[Text Word] OR intervention[Text Word] OR provoca*[Text Word] OR validation[Text Word])) AND (study[Text Word] OR studies[Text Word] OR trial*[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (cancer*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date

#8 Search: ("Neoplasms"[Mesh]) OR (cancer*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date 5,155,352

#7 Search: (((((((("Aortic Aneurysm, Abdominal"[Mesh]) OR (abdominal aortic aneurysm*[Title/Abstract] OR abdominal aorta aneurysm*[Title/Abstract])) OR (aneurysm*[Title/Abstract] AND (abdom*[Title/Abstract] OR thoracoabdom*[Title/Abstract] OR thoraco-abdom*[Title/Abstract] OR aort*[Title/Abstract] OR spontan*[Title/Abstract] OR infrarenal*[Title/Abstract] OR infra-renal*[Title/Abstract] OR juxtarenal*[Title/Abstract] OR juxta-renal*[Title/Abstract] OR pararenal*[Title/Abstract] OR para-renal*[Title/Abstract] OR suprarenal*[Title/Abstract] OR supra-renal*[Title/Abstract] OR short neck*[Title/Abstract] OR shortneck*[Title/Abstract] OR visceral aortic segment*[Title/Abstract])) OR (AAA[Title/Abstract] OR cAAA[Title/Abstract] OR tAAA[Title/Abstract])) AND (((("Vascular Surgical Procedures"[Mesh:NoExp] OR "Blood Vessel Prosthesis Implantation"[Mesh] OR "Blood Vessel Prosthesis"[Mesh]) OR ("Stents"[Mesh])) OR (blood[Title/Abstract] AND vessel*[Title/Abstract] AND (transplant*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract] OR implant*[Title/Abstract])) OR (endovasc*[Title/Abstract] OR endostent*[Title/Abstract] OR endograft*[Title/Abstract] OR EVAR[Title/Abstract] OR Palmaz[Title/Abstract] OR stent*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract])) OR (endovascular*[Title/Abstract] AND (aneurysm*[Title/Abstract] OR aort*[Title/Abstract]) AND repair*[Title/Abstract])) OR ("Aortic Aneurysm, Abdominal/surgery"[Mesh])) AND (((((((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])) OR rct[Text Word]) OR (((sing*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR mask[Text Word])) OR placebo[Text Word]) OR ((("Epidemiologic Studies"[Mesh]) OR (((((((("Comparative Study"[Publication Type] OR ("Evaluation Studies"[Publication Type] OR "Evaluation Studies as Topic"[Mesh]) OR ("Multicenter Studies as Topic"[Mesh] OR "Multicenter Study"[Publication Type])) OR ("Observational Studies as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[Publication Type])) OR ("Validation Study"[Publication Type] OR "Validation Studies as Topic"[Mesh])) OR (((Epidemiologic[Text Word] OR cohort*[Text Word] OR perspective[Text Word] OR prospective[Text Word] OR longitud*[Text Word] OR follow-up[Text Word] OR follow up[Text Word] OR followup[Text Word] OR retro-spective[Text Word] OR retrospective[Text Word] OR case-control*[Text Word] OR case control*[Text Word] OR observational[Text Word] OR cross-section*[Text Word] OR cross section*[Text Word] OR multi-cent*[Text Word] OR multicent*[Text Word] OR evaluation[Text Word] OR comparative[Text Word] OR intervention[Text Word] OR provoca*[Text Word] OR validation[Text Word])) AND (study[Text Word] OR studies[Text Word] OR trial*[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])) AND (("2019"[Date - Publication] :

*3,944

"2024"[Date - Publication])) AND (Danish[Language] OR English[Language] OR Norwegian[Language] OR Swedish[Language]) NOT systematicreview[Filter] Sort by: Publication Date

#5 Search: (((((((("Aortic Aneurysm, Abdominal"[Mesh]) OR (abdominal aortic aneurysm*[Title/Abstract] OR abdominal aorta aneurysm*[Title/Abstract])) OR (aneurysm*[Title/Abstract] AND (abdom*[Title/Abstract] OR thoracoabdom*[Title/Abstract] OR thoraco-abdom*[Title/Abstract] OR aort*[Title/Abstract] OR spontan*[Title/Abstract] OR infrarenal*[Title/Abstract] OR infra-renal*[Title/Abstract] OR juxtarenal*[Title/Abstract] OR juxta-renal*[Title/Abstract] OR pararenal*[Title/Abstract] OR para-renal*[Title/Abstract] OR suprarenal*[Title/Abstract] OR supra-renal*[Title/Abstract] OR short neck*[Title/Abstract] OR shortneck*[Title/Abstract] OR visceral aortic segment*[Title/Abstract]))) OR (AAA[Title/Abstract] OR cAAA[Title/Abstract] OR tAAA[Title/Abstract])) AND (((("Vascular Surgical Procedures"[Mesh:NoExp] OR "Blood Vessel Prosthesis Implantation"[Mesh] OR "Blood Vessel Prosthesis"[Mesh]) OR ("Stents"[Mesh])) OR (blood[Title/Abstract] AND vessel*[Title/Abstract] AND (transplant*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract] OR implant*[Title/Abstract])) OR (endovasc*[Title/Abstract] OR endostent*[Title/Abstract] OR endograft*[Title/Abstract] OR EVAR[Title/Abstract] OR Palmaz[Title/Abstract] OR stent*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract])) OR (endovascular*[Title/Abstract] AND (aneurysm*[Title/Abstract] OR aort*[Title/Abstract]) AND repair*[Title/Abstract]))) OR ("Aortic Aneurysm, Abdominal/surgery"[Mesh])) AND (((((((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word]))) OR rct[Text Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR mask[Text Word])) OR placebo[Text Word]) OR ("Epidemiologic Studies"[Mesh]) OR (((((((("Comparative Study"[Publication Type] OR ("Evaluation Studies"[Publication Type] OR "Evaluation Studies as Topic"[Mesh])) OR ("Multicenter Studies as Topic"[Mesh] OR "Multicenter Study"[Publication Type])) OR ("Observational Studies as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[Publication Type])) OR ("Validation Study"[Publication Type] OR "Validation Studies as Topic"[Mesh])) OR (((Epidemiologic[Text Word] OR cohort*[Text Word] OR perspective[Text Word] OR prospective[Text Word] OR longitud*[Text Word] OR follow-up[Text Word] OR follow up[Text Word] OR followup[Text Word] OR retro-spective[Text Word] OR retrospective[Text Word] OR case-control*[Text Word] OR case control*[Text Word] OR observational[Text Word] OR cross-section*[Text Word] OR cross section*[Text Word] OR multi-cent*[Text Word] OR multicent*[Text Word] OR evaluation[Text Word] OR comparative[Text Word] OR intervention[Text Word] OR provoca*[Text Word] OR validation[Text Word])) AND (study[Text Word] OR studies[Text Word] OR trial*[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])))) Sort by: Publication Date

15,936

#3 Search: ("Epidemiologic Studies"[Mesh]) OR (((((((("Comparative Study"[Publication Type] OR ("Evaluation Studies"[Publication Type] OR "Evaluation Studies as Topic"[Mesh])) OR ("Multicenter Studies as Topic"[Mesh] OR "Multicenter Study"[Publication Type])) OR ("Observational Studies as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[Publication Type])) OR ("Validation Study"[Publication Type] OR "Validation Studies as Topic"[Mesh])) OR (((Epidemiologic[Text Word] OR cohort*[Text Word] OR perspective[Text Word] OR prospective[Text Word] OR longitud*[Text Word] OR follow-up[Text Word] OR follow up[Text Word] OR followup[Text Word] OR retro-spective[Text Word] OR retrospective[Text Word] OR case-control*[Text Word] OR case control*[Text Word] OR observational[Text Word] OR cross-section*[Text Word] OR cross section*[Text Word] OR multi-cent*[Text Word] OR multicent*[Text Word] OR evaluation[Text Word] OR comparative[Text Word]

8,487,149

Word] OR intervention[Text Word] OR provoca*[Text Word] OR validation[Text Word])) AND (study[Text Word] OR studies[Text Word] OR trial*[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])) Sort by: Publication Date

#2 Search: (((("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR (((random*[Text Word] OR controlled[Text Word] OR crossover[Text Word] OR cross-over[Text Word] OR blind*[Text Word] OR mask*[Text Word])) AND (trial[Text Word] OR trials[Text Word] OR study[Text Word] OR studies[Text Word] OR analys*[Text Word] OR analyz*[Text Word])))) OR rct[Text Word]) OR (((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind[Text Word] OR mask[Text Word])) OR placebo[Text Word] Sort by: Publication Date 2,258,713

#1 Search: (((("Aortic Aneurysm, Abdominal"[Mesh]) OR (abdominal aortic aneurysm*[Title/Abstract] OR abdominal aorta aneurysm*[Title/Abstract])) OR (aneurysm*[Title/Abstract] AND (abdom*[Title/Abstract] OR thoracoabdom*[Title/Abstract] OR thoraco-abdom*[Title/Abstract] OR aort*[Title/Abstract] OR spontan*[Title/Abstract] OR infrarenal*[Title/Abstract] OR infra-renal*[Title/Abstract] OR juxtarenal*[Title/Abstract] OR juxta-renal*[Title/Abstract] OR pararenal*[Title/Abstract] OR para-renal*[Title/Abstract] OR suprarenal*[Title/Abstract] OR supra-renal*[Title/Abstract] OR short neck*[Title/Abstract] OR shortneck*[Title/Abstract] OR visceral aortic segment*[Title/Abstract])))) OR (AAA[Title/Abstract] OR cAAA[Title/Abstract] OR tAAA[Title/Abstract])) AND (((("Vascular Surgical Procedures"[Mesh:NoExp] OR "Blood Vessel Prosthesis Implantation"[Mesh] OR "Blood Vessel Prosthesis"[Mesh]) OR ("Stents"[Mesh])) OR (blood[Title/Abstract] AND vessel*[Title/Abstract] AND (transplant*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract] OR implant*[Title/Abstract])))) OR (endovasc*[Title/Abstract] OR endostent*[Title/Abstract] OR endograft*[Title/Abstract] OR EVAR[Title/Abstract] OR Palmaz[Title/Abstract] OR stent*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract])) OR (endovascular*[Title/Abstract] AND (aneurysm*[Title/Abstract] OR aort*[Title/Abstract]) AND repair*[Title/Abstract])) OR ("Aortic Aneurysm, Abdominal/surgery"[Mesh]) Sort by: Publication Date 33,804

12.1.1.2 Embase

No.	Query	Results
#38	#37 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it)	***541
#37	#18 AND #35 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	824
#36	#18 AND #35	836
#35	#28 OR #34	15496
#34	(#29 OR #30 OR #31 OR #32) AND [01-04-2017]/sd NOT [09-02-2024]/sd	9540
#33	#29 OR #30 OR #31 OR #32	30355
#32	((bowel* OR intestin* OR colon*) NEAR/4 (ischemi* OR ischaemi*)):ti,ab,kw	13422
#31	'intestine ischemia'/de	11114

#30	((('lower extremit*' OR 'lower limb*' OR leg) NEAR/4 (ischemi* OR ischaemi*)):ti,ab,kw	8582
#29	'leg ischemia'/de	7476
#28	(#25 OR #26) AND [01-10-2016]/sd NOT [08-02-2024]/sd	6070
#27	#25 OR #26	16790
#26	((graft* OR endograft*) NEAR/4 infect*):ti,ab,kw	11702
#25	'graft infection'/de	8550
#24	#23 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	**334
#23	#18 AND #22	548
#22	#20 OR #21	7285578
#21	cancer*:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw OR tumo\$r*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw	5414808
#20	'neoplasm'/exp/mj	4672713
#19	#18 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2019-2024]/py	*3666
#18	#14 AND #17	16552
#17	#15 OR #16	14801794
#16	'comparative study'/exp OR 'evaluation study'/exp OR 'multicenter study'/exp OR 'observational study'/exp OR 'validation study'/exp OR (((epidemiologic OR cohort* OR perspective OR prospective OR longitud* OR 'follow-up' OR 'follow up' OR followup OR 'retro-spective' OR retrospective OR 'case-control*' OR 'case control*' OR observational OR 'cross-section*' OR 'cross section*' OR 'multi-cent*' OR multicent* OR evaluation OR comparative OR intervention OR provoca* OR validation) NEAR/3 (study OR studies OR trial OR trials OR analys*)):ti,ab,de)	6842068
#15	'controlled clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR (((random* OR controlled* OR crossover OR 'cross over' OR blind* OR mask*) NEAR/3 (trial* OR study OR studies OR analy*)):ti,ab,de) OR rct:ti,ab,de OR (((single OR double OR triple) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ti,ab,de) OR placebo:ti,ab,de	11081065
#14	#12 OR #13	43868
#13	'abdominal aortic aneurysm'/exp/dm_su	15830
#12	#4 AND #11	41811
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1211775
#10	(endovascular* NEAR/4 aort* NEAR/4 repair*):ti,ab,kw	14095
#9	(endovascular* NEAR/4 aneurysm* NEAR/4 repair*):ti,ab,kw	11760

#8	endovasc*:ti,ab,kw OR endostent*:ti,ab,kw OR endograft*:ti,ab,kw OR evar*:ti,ab,kw OR palmaz*:ti,ab,kw OR stent*:ti,ab,kw OR graft*:ti,ab,kw	789526
#7	(blood NEAR/4 vessel* NEAR/4 (transplant* OR graft* OR implant*)):ti,ab,kw	1508
#6	'vascular surgery'/de OR 'aneurysm surgery'/exp OR 'aortic surgery'/exp OR 'vascular surgery'/exp OR 'blood vessel prosthesis'/exp	629927
#5	'stent'/exp	222388
#4	#1 OR #2 OR #3	83158
#3	aaa:ti,ab,kw	23827
#2	(aneurysm* NEAR/4 (abdom* OR aort* OR spontan* OR infrarenal* OR 'infra-renal*' OR 'short neck*' OR shortneck* OR 'visceral aortic segment*')):ti,ab,kw	65964
#1	'abdominal aortic aneurysm'/exp OR 'abdominal aortic aneurysm repair'/de	35974

12.1.1.3 Cochrane

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Aortic Aneurysm, Abdominal] explode all trees	896
#2	(aneurysm* NEAR/4 (abdom* or aort* or spontan* or infrarenal* or (infra NEXT renal*) or (short NEXT neck*) or shortneck* or (visceral aortic NEXT segment*))) :ti,ab,kw	2261
#3	(AAA):ti,ab,kw	1348
#4	{OR #1-#3}	2960
#5	MeSH descriptor: [Stents] explode all trees	6567
#6	MeSH descriptor: [Vascular Surgical Procedures] this term only	909
#7	MeSH descriptor: [Endovascular Aneurysm Repair] explode all trees	5
#8	MeSH descriptor: [Blood Vessel Prosthesis Implantation] this term only	710
#9	MeSH descriptor: [Blood Vessel Prosthesis] explode all trees	597
#10	(blood NEAR/4 vessel* NEAR/4 (transplant* or graft* or implant*)):ti,ab,kw	821
#11	(endovasc* or endostent* or endograft* or EVAR* or Palmaz or stent* or graft*):ti,ab,kw	57619
#12	(endovascular* NEAR/4 aneurysm* NEAR/4 repair*):ti,ab,kw	607
#13	(endovascular* NEAR/4 aort* NEAR/4 repair*):ti,ab,kw	371
#14	{OR #5-#13}	58405
#15	#4 AND #14	1132

#16	MeSH descriptor: [Aortic Aneurysm, Abdominal] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU]	601
#17	#15 OR #16	1308
#18	#15 or #16 with Publication Year from 2019 to 2024, in Trials	*311
#19	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	123386
#20	(cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malignan*):ti,ab,kw	265441
#21	{Or #19-#20}	278072
#22	#17 AND #21 in Trials	**46
#23	MeSH descriptor: [Prosthesis-Related Infections] explode all trees	294
#24	((graft* OR endograft*) NEAR/4 infect*):ti,ab,kw	893
#25	#23 OR #24 with Cochrane Library publication date Between Oct 2016 and Mar 2024, in Trials	645
#26	MeSH descriptor: [Lower Extremity] explode all trees	10032
#27	((lower NEXT extremi* OR (lower NEXT limb*)):ti,ab,kw	22456
#28	MeSH descriptor: [Intestines] explode all trees	8549
#29	(bowel* OR colon* OR intestin*):ti,ab,kw	75538
#30	{OR #26-#29}	106551
#31	MeSH descriptor: [Ischemia] explode all trees	19852
#32	(ischemi* OR ischaemi*):ti,ab,kw	54035
#33	#31 OR #32	66705
#34	#30 AND #33 with Cochrane Library publication date Between Apr 2017 and Mar 2024, in Trials	1846
#35	#25 OR #34	2485
#36	#17 AND #35	***49

12.1.1.4 CINAHL

#	Query	Limiters/Expanders	Results
S42	S19 AND S40	Limiters - Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	***44
S41	S19 AND S40		44
S40	S29 OR S39		5,393

S39	S32 AND S37	Limiters - Publication Date: 20170401-20241231	2,527
S38	S32 AND S37		7,194
S37	S33 OR S34 OR S35 OR S36		248,353
S36	bowel* OR intestin* OR colon*		150,278
S35	(MH "Intestines+")		34,326
S34	lower N1 (extremity* OR limb*)		46,537
S33	(MH "Lower Extremity+")		63,913
S32	S30 OR S31		190,525
S31	ischemi* OR ischaemi*		93,961
S30	(MH "Ischemia+")		140,072
S29	S26 OR S27	Limiters - Publication Date: 20161001-20241231	2,877
S28	S26 OR S27		5,961
S27	(graft* OR endograft*) N4 infect*		1,266
S26	(MH "Prosthesis-Related Infections")		4,832
S25	S19 AND S23	Limiters - Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	**53
S24	S19 AND S23		53
S23	S21 OR S22		926,346
S22	cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malignan*		863,363
S21	(MH "Neoplasms+")		663,646
S20	S15 AND S18	Limiters - Publication Date: 20190101-20241231; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	*530
S19	S15 AND S18		2,350
S18	S16 OR S17		2,886,339
S17	MH "Nonexperimental Studies+" OR ((Epidemiologic or cohort* or perspective or prospective or longitud* or follow-up or follow up or followup or retro-spective or retrospective or case-control* or case control* or observational or cross-section* or cross section* or multi-cent* or multicent* or evaluation or comparative or intervention or provoca* or validation) N3 (study or studies or trial* or analys*))		1,645,038
S16	PT Randomized Controlled Trial OR (TX (((random* or control#ed or crossover or cross-over or blind* or mask*) N3 (trial* or study or studies or analys*)) or rct)) OR (TX (placebo* or single-blind* or double-blind* or triple-blind* or ((single or double or triple) N1 (blind* or mask*)))		1,685,987
S15	S13 OR S14		5,371
S14	(MH "Aortic Aneurysm, Abdominal+/SU")		2,555

S13	S4 AND S12	4,654
S12	S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11	102,535
S11	endovascular* N4 aort* N4 repair*	2,096
S10	endovascular* N4 aneurysm* N4 repair*	1,830
S9	endovasc* OR endostent* OR endograft* OR EVAR* OR Palmaz OR stent* OR graft*	101,713
S8	blood N4 vessel* N4 (transplant* OR graft* OR implant*)	112
S7	(MH "Endovascular Aneurysm Repair")	112
S6	(MH "Blood Vessel Prosthesis")	4,031
S5	(MH "Stents+")	24,819
S4	S1 OR S2 OR S3	12,074
S3	AAA	2,299
S2	aneurysm* N4 (abdom* OR aort* OR spontan* OR infrarenal* OR infra-renal* OR short neck* OR shortneck* OR visceral aortic segment*)	11,190
S1	(MH "Aortic Aneurysm, Abdominal+")	4,272

12.2 Ekskluderede udtalelser til belysning af patientpræferencer

Fagudvalget vurderer, at udtalelser fra klinikere ikke er egnede til at belyse patientpræferencer og disse indgår derfor ikke i afsnittet om patientperspektivet eller i fagudvalgets vurdering heraf

Nedenfor fremgår de afsnit med klinikerudtalelser, som ansøger har anvendt til at understøtte fund fra litteraturen til belysning af patientpræferencer:

"Ovenstående pointer bliver understøttet af de afholdte interviews med klinikerne på 5 forskellige hospitaler i Danmark. Klinikeren fra AAUH nævner at de fleste patienter, de ser på deres hospital og som får tilbudt begge behandlinger, foretrækker EVAR, fordi det virker som et mindre voldsomt indgreb. Dog ændrer mange af dem præferencer, når de finder ud af at de er færdigbehandlet efter operationen med OSR og ikke skal til kontroller, som man ellers skal ved EVAR (51)"

Fra EVAR-ansøgning s. 33

"I de interviews, der blev foretaget af AUH, var det også bemærkelsesværdigt at patienterne stort set altid ønskede en behandling hurtigt. En kliniker fra AUH fortæller, at selvom klinikerne foreslog patienterne at vente og forklarede, at de roligt kunne vente, så ønskede de fleste patienter at få behandlingen overstået med det samme (51)."

Fra EVAR-ansøgning s. 33

"Dette stemmer overens med et fund fra et interview, der blev afholdt. Her nævner en kliniker fra AAUH, at de informationer, der bliver givet til patienterne, typisk har vægt på den behandlingstype, som klinikerne vurderer, er mest hensigtsmæssigt, fordi patienterne aldrig ville kunne opnå den viden, som klinikerne har. En kliniker fra OUH siger, at de som udgangspunkt tilbyder patienterne én af behandlingerne, hvis de er egnet til det (51)"

Fra EVAR-ansøgning s. 34

"Alle de klinikere, der blev interviewet på universitetshospitaler i Danmark, nævner, at de altid vil fortælle patienterne, hvorfor en behandling er fravalgt eller hvorfor en bestemt behandling anbefales. Dermed konkluderer klinikerne fra alle 5 hospitaler, at det er klinikernes vurdering, der oftest er afgørende. Alle klinikerne ligger vægt på, at de går meget op i at informere patienterne om alle mulighederne for behandling, hvis patienten er egnet til begge muligheder (51)"

Fra EVAR-ansøgning s. 34



Anbefaling

Vurdering af endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer uden ruptur

3. juni 2025

Anbefaling fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut
vedrørende

Endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer uden ruptur

Anbefaling fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut:

Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut anbefaler endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer (EVAR) som førstelinjebehandling til patienter med abdominale aortaaneurismer uden ruptur.

Om anbefalingen:

Rådet bemærker, at anbefalingen gælder for patienter, der vurderes egnede til endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer (EVAR), og at denne vurdering bør foretages af den behandlingsansvarlige kliniker med afsæt i gældende kliniske retningslinjer.

Rådet lægger vægt på, at resultaterne fra et klinisk effekt- og sikkerhedsperspektiv indikerer, at EVAR er forbundet med en væsentlig reduktion i patienternes indlæggelsestid. Samtidig vurderer Rådet, at evidensen tyder på, at EVAR og åben kirurgi har sammenlignelig effekt og sikkerhed, målt på øvrige relevante effektmål.

Det sundhedsøkonomiske perspektiv peger på, at behandling med EVAR er forbundet med flere omkostninger og leveår, samt lavere livskvalitet sammenlignet med åben kirurgi. Derudover medfører EVAR oftere behov for CT-scanninger, mens åben kirurgi er kendetegnet ved længere indlæggelsestid og større tidsforbrug i forbindelse med selve indgrebet. På trods af de estimerede meromkostninger ved behandling med EVAR sammenlignet med åben kirurgi, skal det bemærkes, at det ikke forventes, at en positiv anbefaling vil få budgetmæssig konsekvens, da det ikke umiddelbart påvirker nuværende patientpopulationsstørrelse. Det kan dog ikke udelukkes, at situationen kan ændre sig, hvis der sker indikationsskred.

Rådet vurderer, at der på det gældende tidspunkt for denne evaluering, ikke er tilstrækkelig evidens til entydigt at konkludere, om patienter har en klar præference for valg af behandling med EVAR eller åben kirurgi. Rådet anerkender, at der er faktorer, som har betydning for patienters præference. De organisatoriske konsekvenser ved øget anvendelse af EVAR viser, at dette kan kræve yderligere oplæring i behandlingsmetoden. Rådet påpeger dog, at det er usikkert, i hvor høj grad anvendelsen kan øges, da metoden allerede er implementeret i betydeligt omfang i Danmark.

Rådet bemærker, at denne anbefaling tager udgangspunkt i den indikation, der fremgår af de gældende retningslinjer, og at hvis indikationen udvides, bevidst eller ubevidst, vil dette ændre de sundhedsøkonomiske konsekvenser, og dermed potentielt retningen på anbefalingen. Derfor påpeger Rådet at et potentielt indikationsskred bør monitoreres af den pågældende kliniske kvalitetsdatabase i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Om teknologien	Endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer (EVAR) er et minimalt invasivt kirurgisk indgreb, hvor et implantat indsættes i aorta, hvorved der dannes en indvendig "foring" af legemspulsåren så man undgår ruptur af aneurismet. Der foretages typisk kun mindre indstik i begge lyskepulsåre og indgrebet kan foretages i lokalbedøvelse. Stenten placeres korrekt ved brug af røntgenbilleder med kontrast (angiografi) eller ved brug af ultralyd. Efter indsættelse af stenten lukkes snittet i lysken, og proceduren er forbi.
Patient-populationen	Patienter med bekræftede asymptomatiske infrarenale abdominale aortaaneurismer uden ruptur, hvor aneurismet er 5,5 cm hos mænd og 5 cm hos kvinder, samt hvor patienten har en forventet restlevetid på mindst 3 år. Yderligere bør patienter vurderes egnet til at undergå behandling, og fagudvalget bemærker at dette beror på en individuel vurdering. Vurdering bør tage udgangspunkt i patientens komorbiditet, fysisk/kognitiv funktionsniveau, alder, anatomi med mere, samt stemme overens med gældende europæiske retningslinjer [7]. Følgende patientgrupper ekskluderes fra evalueringen: - Patienter med juxtarenale, pararenale og supraviscirale aneurismer - Patienter med erkendt aortikal bindevævssygdom - Patienter med mistanke om, eller bekræftet infektion i aortaaneurismet - Patienter med symptomatisk AAA.
Anvendelsesområdet	Anbefalingen er gældende for regionerne.
Implementering	Ingen bemærkninger.
Udbud	Ikke relevant.

Fagudvalgets opsummering fra analyserapporten

Anbefalingen fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut er baseret på evalueringsrapporten vedrørende endovaskulær behandling af abdominale aortaaneurismer uden ruptur. Rapporten er udarbejdet på baggrund af ansøgning indsendt af Aarhus Universitetshospital, Region Midtjylland

Om analysen

Evalueringen havde til formål at besvare følgende evalueringsspørgsmål:

Bør EVAR tilbydes som førstevalg fremfor åben kirurgi til patienter med abdominale aortaaneurismer uden ruptur som er egnet til behandling?

Klinisk effekt og sikkerhed

Fagudvalget bemærker at effekten af EVAR sammenlignet med åben kirurgi, for mange effektmål bedst belyses gennem de randomiserede forsøg der er inkluderet i evalueringen. For visse effektmål findes observationelle studier hvortil risikoen for bias er moderat, og som kan supplere resultaterne fra RCT-studierne.

I ovenstående afsnit er det belyst at EVAR medfører en klinisk relevant reduktion i patienternes mortalitet på kort sigt, og at effekten af EVAR er ækvivalent med åben kirurgi efter længere tid, dog er evidensen for langtidsmortalitet mere usikkert. Tiltroen til evidensen bag disse konklusioner er hhv. 'moderat' og 'lav' til 'meget lav' jf. GRADE. Ligeledes blev der ikke fundet en forskel i effekten mellem EVAR og åben kirurgi for effektmålet 'livskvalitet' målt med EQ-5D-3L, og tiltroen hertil var 'moderat'. Evalueringen viste at EVAR sandsynligvis medfører en reduktion i patienternes indlæggelsestid på omkring 5 dage (GRADE: Høj). For effektmålet 'myokardieinfarkt' viste evidensen at EVAR potentielt kunne medføre en reduktion i patienternes risiko for at opleve myokardieinfarkt, men tiltroen hertil er 'meget lav'.

Effektmålet 'uønskede hændelser' blev besvaret med belysningen af effekten for specifikke eksempler herpå. Generelt blev der ikke fundet en klinisk relevant forskel i effekten af EVAR for disse hændelser, med undtagelse af hændelsen 'iskæmi i underekstremiteterne', hvor evidensen viser at EVAR muligvis medfører en stigning i risikoen. Tiltroen til evidensen for de 'uønskede hændelse' varierede fra 'lav' til 'moderat' jf. GRADE, og hændelsen 'cancer' kunne ikke belyses. Til sidst viste evalueringen en klinisk relevant forskel i risikoen for at skulle have en re-intervention, i favør af åben kirurgi.

Fagudvalget vurderer, ud fra et samlet billede af EVAR's kliniske effekt og sikkerhed, sammenlignet med åben kirurgi, at EVAR kan anses som værende ligeværdig med åben kirurgi.

Patient-perspektivet

Fagudvalget vurderer at den eksisterende evidens ikke giver indsigt i, hvilke præferencer patienter har for behandling med enten EVAR eller OSR. Samlet set er den anvendte evidens til belysning af patientperspektivet af begrænset kvalitet, med undtagelse af enkelte eksempler. Derudover påpeger fagudvalget, at ansøger bør have aflæst data fra "LPR Karbasen" til belysning af forskellighed i fordelingen mellem EVAR og OSR på tværs af landet.

Fagudvalget understreger kraftigt, at interviewdata fra en begrænset og selekteret gruppe af klinikere ikke kan bruges til belysning af patienters præferencer for behandling.

Fagudvalgets samlet vurdering for belysningen af patientperspektivet er, at der ikke entydigt kan peges på en præference blandt patienter for behandling med enten EVAR eller OSR, når der tages udgangspunkt i den tilgængelig evidens på tidspunktet for nærværende evaluering.

Fagudvalget kan ikke udelukke, at der forekommer en ulighed for behandlingstilbuddene i Danmark. De præcise årsager til uligheden kan på nuværende tidspunkt ikke entydigt defineres ud fra den eksisterende litteratur eller viden.

Organisatoriske implikationer

Fagudvalget vurderer, at udtalelser fra det gennemførte interview, som i høj grad er anvendt til belysning af flere temaer under perspektivet organisatoriske implikationer, er forbundet med en stor grad af mistillid. Dette er med udgangspunkt i ansøgers manglende redegørelse for rekruttering af informanter og repræsentativitet, hvad angår antallet af adspurgte informanter. Med disse forhold in mente, kan fagudvalget ikke afvise at udtalelserne kan være politiseret og forbundet med en grad af bias, hvilket medvirker til begrænset anvendelse i nærværende evaluering.

Fagudvalget anerkender at øget brug af enten EVAR eller OSR, som følge af en anbefaling fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, har en betydning for oplæring af nye kirurger og kompetenceforskydning blandt de kirurger, som allerede foretager behandlingerne. Fagudvalget bemærker, at dette er forventeligt og en præmis for udviklingen og øget ibrugtagning af visse typer af behandlinger.

Fagudvalget bemærker, at der i øjeblikket tilbydes EVAR på fem ud af syv afdelinger i Danmark. Dette er udtryk for en eksisterende kapacitet og kompetence til at yde behandling med EVAR, og såfremt EVAR skal være tilgængelige på alle syv afdelinger i Danmark, som har den nødvendige kompetence, er dette et spørgsmål om politisk vilje.

Fagudvalget vurderer, at en øget centralisering af EVAR på et udvalgt antal af afdelinger, vil kunne påvirke patienters præference. Fagudvalget vurderer, at en øget centralisering kan medvirke til øget ulighed og reduceret tilgængelighed for relevante patienter.

Sundhedsøkonomi

Evalueringen af sundhedsøkonomi vedrører anvendelsen af behandlingsalternativerne, EVAR eller OSR, til behandling af egnet patienter med AAA uden ruptur. Evalueringen beror på analyser udarbejdet med formålet at belyse de sundhedsøkonomiske aspekter ved anvendelse af hhv. EVAR og OSR, herunder en cost-utility analyse, en omkostningseffektivitetsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse.

Hovedanalysen viser, i base-case scenariet for både cost-utility analysen og omkostningseffektivitetsanalysen, at EVAR medfører en gennemsnitlig meromkostning over en livstidshorisont på DKK 36.145,37 pr. patient. Cost-utility analysen viser desuden, at EVAR er forbundet med en QALY på -0,0965. Det skal dog understreges, at der ikke er fundet nogen klinisk relevant forskel i dette effektmål. Omkostningseffektivitetsanalysen, med tilsvarende livstidshorisont, viser, at EVAR er forbundet med en stigning på 0,2 leveår pr. patient.

Fagudvalget fremhæver vigtigheden af følsomhedsanalyserne, da de indebærer betydelig usikkerhed. Resultaterne heraf indikerer, at parametrene indlæggelsestid og 30-dages mortalitet har en væsentlig betydning for resultatet. Med udgangspunkt i PSA'en for CUA'en, viser størstedelen af simulationerne, at EVAR medfører flere omkostninger og ringere effekt end OSR (ca. 65%). Hvorimod PSA'en for CEA'en viser 79% af simulationerne, at EVAR er forbundet med flere omkostninger og bedre effekt sammenlignet med OSR. Fagudvalget udstreger dog, at sandsynligheden for, at EVAR er omkostningseffektiv, ikke overstiger 70 % – uanset betalingsvilligheden.

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut estimerer, at anvendelse af EVAR efter en femårig periode vil summere til en budgetkonsekvens på ca. DKK 4.8 mio. Fagudvalget påpeger, at en anbefaling af enten EVAR eller OSR vil påvirke ressourceforbruget forskelligt. Hvis EVAR anbefales som førstevalg, kan det øge ventetiden på røntgenundersøgelser, da behandlingen kræver flere CT-scanninger. Omvendt vil en anbefaling af OSR som førstevalg påvirke kapaciteten på sengeafsnit, da denne behandling medfører længere indlæggelsestid.

Fagudvalget påpeger, at usikkerheden ikke kun knytter sig til inputparametrene, men også til den anvendte metode. På baggrund af denne betydelige usikkerhed i de sundhedsøkonomiske analyser, vurderer fagudvalget, at OSR og EVAR kan betragtes som ligeværdige behandlingsmetoder. En samlet vurdering af både Klinisk effekt og sikkerhed samt sundhedsøkonomi kan dermed give en mere nuanceret indsigt og vejledende anbefaling.

Om anbefalingen fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Anbefalingen fra Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut er henvendt til regionerne til brug i deres beslutning om anvendelse af en given sundhedsteknologi eller organisering af et behandlingsområde. Evalueringsrapporten indeholder en gennemgang af følgende perspektiver: 1) Klinisk effekt og sikkerhed, 2) Patientperspektivet, 3) Organisatoriske implikationer og 4) Sundhedsøkonomi.

Denne anbefaling er baseret på Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts evalueringsrapport vedr. SelfBack app til behandling af uspecifikke lænderygsmærter, som er udarbejdet af fagudvalget og sekretariatet i samarbejde.

Behandlingsrådet fusionerede pr. 1 januar 2025 med Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram (RKKP) og blev herved til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Nærværende evalueringsrapport er igangsat i 2022 i regi af Behandlingsrådet og udarbejdet med udgangspunkt i evalueringsdesignet samt Behandlingsrådet proceshåndbog og metodevejledning, mens anbefalingen vedr. evalueringsrapporten er udarbejdet af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Fagudvalgets kommissorium er sammen med de andre dokumenter tilgængelig på Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts hjemmeside.

Oplysninger om dokumentet		
Versionsnr.:	Dato:	Ændring:
1.0	3/6-25	Godkendt af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Punkt 6: Godkendelse af møderække 2026

Resume

Som led i planlægningen af næste års møder er der udarbejdet et forslag til mødeplan for 2026.

IndstillingDet indstilles,

at Rådet:

1. Godkender forslag til mødeplan for Rådet SundK 2026

Sagsfremstilling

Der er udarbejdet følgende forslag til mødeplan for Rådets møder i 2026:

- 29. januar (København)
- 26. marts (Odense)
- 18. maj (Aarhus)
- 3. september (Aalborg)
- 22. oktober (København)
- 10. december (Odense)

Møderne afholdes som enten fysiske heldagsmøder kl. 10.00-16.00 eller digitale møder. SundK vil som en naturlig del af mødeplanlægningen løbende vurdere, hvilket mødeformat der passer bedst til mødets indhold (fysisk fremmøde eller digitalt).

Punkt 7: Evt.