

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: Fysisk møte (med mulighet for å delta digitalt) på GW plass i Oslo

Tidspunkt: Mandag 21.oktober kl. 10:00- 12:00

Beslutningstakere: Helse Sør-Øst RHF v/ Leder i Bestillerforum, Fagdirektør Ulrich Spreng
 Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Trude Basso
 Helse Vest RHF v/ Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
 Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
 Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
 Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang

Kopi: Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Hilde Risstad
 Direktoratet for medisinske produkter v/ Enhetsleder Elisabeth Bryn
 Direktoratet for medisinske produkter v/ Enhetsleder Anette Grøvan
 Direktoratet for medisinske produkter v/ Enhetsleder Martin Lerner
 Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
 Sykehusinnkjøp HF, v/ Fagsjef Anne Marthe Ringerud
 Sykehusinnkjøp HF, v/ Fagrådgiver Christina Sivertsen
 Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
 Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
 Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
 Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Ingvild Klevan
 Brukerrepresentant Henrik Aasved
 Brukerrepresentant Faridah S. Nabaggala
 Sekretariatet Nye metoder v/ Enhetsleder Ellen Nilsen
 Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Barbra Schjoldager Frisvold
 Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Helene Örthagen
 Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Karianne Mollan Tvedt
 Sekretariatet Nye metoder v/ Medisinsk rådgiver Michael Vester

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum for nye metoder, fagdirektør Ulrich Spreng.

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 141-24	Protokoll fra møte 23.09.2024.	Til godkjenning.
Sak 142-24	Forslag: ID2024_040 EMST (Expiratory muscle strength training) for personer med Parkinsons sykdom.	Til drøfting.
Sak 143-24	Forslag: ID2024_041 Kabozantinib til behandling av pasienter med osteosarkom som ikke er tilgjengelige for kirurgi eller annen lokalbehandling med kurativt siktemål og som har fullført minst en linje med standard kjemoterapi	Til drøfting.
Sak 144-24	Forslag: ID2019_060 Naltrekson (Vivitrol) langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i	Til drøfting.

	legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Ny vurdering.	
Sak 145-24	Anmodning: ID2024_042 Risdiplam (Evrysdi) til behandling av voksne med SMA type 2 som ikke kan få behandling intratekalt med nusinersen. (subpopulasjon til ID2020_104)	Til drøfting.
Sak 146-24	Anmodning: ID2024_043 Marstacimab som rutineprofylakse av blødningsepisoder hos pasienter fra 12 års alder med alvorlig hemofili A uten inhibitorer eller moderat/alvorlig hemofili B uten inhibitorer.	Til drøfting.
Sak 147-24	Anmodning: ID2024_044 Ivakaftor (Kalydeco) som monoterapi til barn 1-4 måneder (fra 3 kg) med cystisk fibrose, som har en av følgende mutasjoner i CFTR-genet: R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R	Til drøfting.
Sak 148-24	Anmodning: ID2024_046 Dupilumab (Dupixent) til voksne som tilleggsvedlikeholdsbehandling ved ukontrollert kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) karakterisert ved forhøyede eosinofiler i blodet på en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid (ICS), en langtidsvirkende beta2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA), eller på en kombinasjon av en LABA og en LAMA hvis ICS ikke er passende.	Til drøfting.
Sak 149-24	Anmodning: ID2024_045 Donanemab (Kisunla) for å bremse sykdomsprogresjonen hos voksne med Alzheimers sykdom (AD) med bevis på amyloid beta-patologi og enten mild kognitiv svikt på grunn av AD eller mild AD-demens.	Til drøfting.
Sak 150-24	Anmodning: ID2024_048 Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist	Til drøfting.

	sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid	
Sak 151-24	Anmodning: ID2024_050 Erdafitinib (Balversa) som monoterapi til behandling av voksne med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, som har fått minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-1- eller PD-L1-hemmer, ved inoperabel eller metastatisk sykdom.	Til drøfting.
Sak 152-24	Anmodning: ID2024_052 Mirvetuximab soravtansine-gynx (Elahere) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med folatreseptor-alfa (FR α)-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått én til tre tidligere systemiske behandlingsregimer.	Til drøfting.
Sak 153-24	Anmodning: ID2024_053 Osimertinib (Tagrisso) i monoterapi for behandling av voksne med lokalavansert, ikke-operabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktorseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.	Til drøfting.
Sak 154-24	Anmodning: ID2024_051 Sipavibart til forebygging av covid-19 hos pasienter med nedsatt immunforsvar (immunkompromitterte pasienter).	Til drøfting.
Sak 155-24	Anmodning om revurdering: ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) som supplement til en fettfattig diett og andre lipidsenkende legemidler, med eller uten LDL aferese hos voksne med homozygot familiær hyperkolesterolemi.	Til drøfting.
Sak 156-24	Oppdrag: ID2022_064 Alglukosidase alfa (Myozyme) som langsiktig enzymerstatningsterapi, hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre,	Til drøfting.

	med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel).	
Sak 157-24	Oppdragene: Robotassistert kirurgi for prostatektomi (ID2022_131), hysterektomi (ID2022_132), rektumreseksjon (ID2022_133). Metodevurderinger fra Folkehelseinstituttet til utkvittering.	Til drøfting.
Sak 158-24	Oppdrag: ID2023_075 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling til behandling av diabetes type II. Tilnærming til videre arbeid. Notat fra Direktoratet for medisinske produkter.	Til drøfting.
Sak 159-24	Oppdrag: ID2023_035 Kvizartinib (Vanflyta) i kombinasjon med standard induksjonsbehandling med cytarabin og antrasyklin og standard konsoliderende kjemoterapi med cytarabin, etterfulgt av monoterapi med kvizartinib som vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er FLT3-ITD-positiv. Forslag til endring av oppdrag fra Direktoratet for medisinske produkter.	Til drøfting.
Sak 160-24	Oppdragene ID2018_018 og ID2018_078, to indikasjoner med virkestoffet deksmedetomidin. Forslag til endring av oppdrag fra Direktoratet for medisinske produkter.	Til drøfting.
Sak 161-24	Oppdrag: ID2024_032 Durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab (Imjudo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling hos voksne med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) uten sensibiliserende EGFR-mutasjoner eller ALK-positive mutasjoner. Forslag til endring av oppdrag fra leverandør.	Til drøfting.
Sak 162-24	Oppdrag: ID2022_109, ID2023_086 og ID2021_106. Søknader om markedsføringstillatelser som er trukket eller avslått. Forslag om avbestilling av oppdrag.	Til drøfting.

Sak 163-24	Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_038, ID2022_128, ID2024_021, ID2024_062. Notat fra Direktoratet for medisinske produkter og Sekretariatet for Nye metoder.	Til orientering.
Sak 164-24	Videreutvikling: Oppfølging av beslutning om mulighet for administrativt avslag uten drøfting i Bestillerforum ved anmodninger om revurdering, sak 072-24.	Til drøfting.
Sak 165-24	Eventuelt	Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder - Protokoll

man. 23 september 2024, 10:00 - 11:30

Heldigitalt møte

Deltakere

Ulrich Johannes Spreng, Geir Tollåli, Bjørn Egil Vikse, Trude Basso, Ingvild Grendstad, Anette Grøvan, Elisabeth Bryn, Martin Lerner, Anne Marthe Ringerud, Christina Sivertsen, Hilde Risstad, Hanne Husom Haukland, Ingvild Klevan, Ole Tjomsland, Magnus Hole, Henrik Aasved, Faridah .S. Nabaggala, Ellen Nilsen, Michael Vester, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold, Helene Örthagen

Møteprotokoll

Sak 121-24 Protokoll fra møte 26.08.2024. Til godkjenning.

Beslutning

Protokollen fra møtet den 26.08.2024 ble godkjent.

Sak 122-24 Anmodning: ID2021_027 Lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til voksne m. relapsert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom, etter to eller flere linj. m. systemisk beh. Til drøfting.

Beslutning

En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, basert på innsendt dokumentasjon, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), høygradig B-cellelymfom (HGBCL) primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som har relapsert innen 12 måneder fra fullføring av, eller er refraktært overfor førstelinje kjemoimmunterapi (ID2022_121) og lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktært DLBCL, PMBCL og FL3B, etter to eller flere linjer med systemisk behandling (ID2021_027 og ID2021_050). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Sak 123-24 Anmodning ID2021_050 Lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til beh. av voksne pasienter med relapsert eller refraktært follikulært lymfom grad 3B (FL3B), etter to eller flere linjer med systemisk behandling. Til drøfting.

Beslutning

En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, basert på innsendt dokumentasjon, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), høygradig B-cellelymfom (HGBCL) primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som har relapsert innen 12 måneder fra fullføring av, eller er refraktært overfor førstelinje kjemoimmunterapi (ID2022_121) og lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktært DLBCL, PMBCL og FL3B, etter to eller flere linjer med systemisk behandling (ID2021_027 og ID2021_050). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Sak 124-24 Anmodning: ID2020_091 Idecabtagene vicleucel (Abecma) til beh. av voksne m. tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere beh., inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og /.../ Til drøfting.

Beslutning

En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for ideoabtagene vicleucel (Abecma) til behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og hvor det er påvist sykdomsprogresjon under den siste behandlingen. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Sak 125-24 Anmodning: ID2024_037 Nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon som førstelinjehandling av voksne med høy mikrosatelitt instabilitet (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) metastatisk kolorektal kreft. Til drøfting.

Beslutning

En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon som førstelinjehandling av voksne med høy mikrosatelitt instabilitet (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) metastatisk kolorektal kreft. Bestillerforum for nye metoder ber om at leverandøren inkluderer studiedata fra alle tre studiearmene i CheckMate 8HW i dokumentasjonen de leverer til Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Sak 126-24 Anmodning: ID2024_038 Benralizumab (Fasenra) som tilleggshandling hos pasienter med relapserende remitterende eller refraktær eosinofil granulomatose med polyangiit (EGPA). Til drøfting.

Beslutning

En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for benralizumab (Fasenra) som tilleggshandling hos pasienter med relapserende-remitterende eller refraktær eosinofil granulomatose med polyangiit (EGPA). Bestillerforum for nye metoder ber om at leverandøren inkluderer en analyse mot dagens standardbehandling (ikke mepolizumab) dokumentasjonen de leverer til Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Sak 127-24 Anmodning: ID2024_049 Belantamab mafodotin i kombinasjon med bortezomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling. Til drøfting.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF for belantamab mafodotin i kombinasjon med bortezomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

Sak 128-24 Anmodning: ID2018_080 Rucaparib (Rubraca) som monoterapi for vedlikeholdsbeh. av voksne med fremskreden (FIGO stadier III og IV) høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som har /.../. Til drøfting.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF for rucaparib (Rubraca) som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av voksne med fremskreden (FIGO stadier III og IV) høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som har respons (fullstendig eller partiell) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Sak 129-24 Anmodning: ID2024_059 Durvalumab (Imfinzi) i komb. med platinabasert kjemo. som neoadjuvant beh., etterfulgt av durvalumab som monoterapi som adjuvant beh., til beh. av voksne med resektabel ikke-småcellet lungekreft med/.../.Til drøfting.

Leverandøren har registrert legemiddelet i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler».

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF for durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av durvalumab som monoterapi som adjuvant behandling, til behandling av voksne med resektabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall og ingen kjente EGFR mutasjoner eller ALK-rearrangering. Leverandøren bes ta kontakt med Sykehusinnkjøp HF når de får opinion i EMA (det europeiske legemiddelbyrået).

Sak 130-24 ID2024_060 Dostarlimab (Jemperli) som monoterapi for behandling av voksne med tilbakevendende eller fremskreden endometriekreft som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime. Til drøfting.

Leverandøren har registrert legemiddelet i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler».

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF for dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, for behandling av voksne pasienter med primær fremskreden eller tilbakevendende endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling. Leverandøren bes ta kontakt med Sykehusinnkjøp HF når de får opinion i EMA (det europeiske legemiddelbyrået).

Sak 131-24 Forslag: ID2024_039 Kunstig intelligens-basert bildetolkning for diabetisk retinopati. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering. Metodevurderinger av metoder med kunstig intelligens (KI) må ses i sammenheng med det pågående arbeidet med videreutvikling av Nye metoder innenfor satsningsområdet for medisinsk utstyr og prosedyrer.

Sak 132-24 Anmodning om revurdering: ID2023_026 Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) som monoterapi til behandling av voksne med inoperabel eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ brystkreft som /.../.Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder mener ikke at opplysningene som leverandøren viser til i anmodningen om revurdering vil kunne resultere i en metodevurdering som vil endre gjeldende beslutning i Beslutningsforum for nye metoder.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en metodevurdering.

Sak 133-24 Oppdrag: ID2022_121 Lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) tilbehandling av voksne pasienter med DLBCL, HGBCL, PMBCL og FL3B som er refraktært eller har residivert innen 12 måneder medførstelinjebehandling og som /.../ Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder endrer oppdraget til en metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, basert på innsendt dokumentasjon, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), høygradig B-cellelymfom (HGBCL) primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som har relapsert innen 12 måneder fra fullføring av, eller er refraktært overfor førstelinje kjemoimmunterapi (ID2022_121) og lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktært DLBCL, PMBCL og FL3B, etter to eller flere linjer med systemisk behandling (ID2021_027 og ID2021_050). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Sak 134-24 Oppdrag: ID2023_029, ID2023_045, ID2019_036 og ID2023_008 hvor legemiddelfirmaene ikke har levert dokumentasjon. Notat fra Direktoratet for medisinske produkter og Sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting.

Beslutning for oppdrag ID2023_008

Utsettes til et senere møte.

For samtlige andre oppdrag:

Beslutning

Den aktuelle leverandøren har ikke levert dokumentasjonen som er nødvendig for å gjennomføre metodevurderingen. Bestillerforum for nye metoder avbestiller derfor oppdraget. Saken sendes til de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Sak 135-24 Oppdrag: ID2023_094 og ID2023_030 hvor metodene i oppdragene har fått en negativ opinion fra EMA (det europeiske legemiddelbyrået). Notater fra Direktoratet for medisinske produkter. Til drøfting.

For begge oppdrag:

Den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) har anbefalt avslag på søknaden om markedsføringstillatelse (MT). Leverandøren har bedt EMA om en ny vurdering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget. Leverandøren kan anmode om metodevurdering på nytt dersom EMA anbefaler markedsføringstillatelse på et senere tidspunkt.

Sak 136-24 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2023_023, ID2024_011 ID2020_046, ID2024_008 og ID2022_129. Notat fra Direktoratet for medisinske produkter og Sekretariatet for Nye metoder. Til orientering

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 137-24 Anmodning: ID2017_068 Rucaparib (Rubraca) som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av voksne med platinasensitiv residiverende høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som har /.../ Til drøfting.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF for rucaparib (Rubraca) som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av voksne med platinasensitiv residiverende høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som har respons (fullstendig eller partiell) på platinabasert kjemoterapi.

Sak 138-24 Oppdrag: ID2021_036 Blinatumomab (Blincyto) som konsolideringsterapi i monoterapi til beh. av barn, 1 år eller eldre, med høyrisiko førstegangstilbakefall av Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv/.../ leukemi. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder justerer i henhold til indikasjonordlyd og endrer følgende oppdrag:

En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for Blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF (ID2021_047).

En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for Blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF (ID2021_036).

Sak 139-24 Videreutvikling: Involvering av fagpersoner i Nye metoder – føringer for videre arbeid. Forslag til fremgangsmåte og justert overordnet tidsplan til godkjenning i Bestillerforum. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder støtter sekretariatets forslag.

Beslutning

Eksisterende arbeidsgruppe bes om å avslutte sitt arbeid når den har levert forslag til tiltak for problemstilling

3. Nye metoder/Bestillerforum kommer tilbake til føringer for videre arbeidet på satsningsområdet.

Bestillerforum gir sin tilslutning til at arbeidsgruppen følger den justerte overordnede tidsplanen, v 2.0.

Sak 140-24 Eventuelt

En sak fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP):

- Håndtering av saker hvor DMP foreslår en endring av oppdrag som er gitt av Bestillerforum for nye metoder.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder henviser til tidligere sak (146-23), og skal vurdere om det er behov for sak i et senere møte.

Saksnummer 142-24 Oppsummering fra sekretariatet

ID2024_040 EMST (Expiratory muscle strength training) for personer med Parkinsons sykdom (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstillere arbeider ved ParkinsonNet (et tverrfaglig nettverk med høy kompetanse om Parkinsons sykdom og parkinsonisme) og Nevrologisk avdeling ved Rikshospitalet.
- Forslaget handler om et medisinsk utstyr – «expiratory muscle strenght training» (EMST), et munnmotorisk treningshjelpemiddel, som jobber med ekspiratorisk (utblås) muskelstyrke.
- Pasienter med Parkinsons sykdom har store utfordringer knyttet til respirasjon, svelg, stemme og hostekraft. Hoveddødsårsak for pasientgruppen er lungebetennelse. Ved å styrke disse funksjonene kan man få til en bedre hostekraft og på den måten forebygge aspirasjon og derav lungebetennelse.
- Forventet effekt av å bruke et EMST er bedre pust, bedre hostekraft, tryggere svelging, mindre aspirasjonsrisiko, bedre kommunikasjonsevne og livskvalitet.
- EMST er enkel å bruke og krever minimalt når det gjelder opplæring. Den kan brukes som et forebyggende tiltak eller som behandlingshjelpemiddel.
- Det er mellom 11000-12000 personer med parkinsonisme i Norge.
- Det er gjennomført en mini-metodevurdering ved Oslo universitetssykehus. (Merknad fra sekretariatet: konklusjonen fra mini-metodevurderingen ved OUS var at de anbefalte innføring og beslutning og implementering skulle skje i Nevroklinikken).

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Metoden kan brukes for pasienter med ulike nevrologiske sykdommer som har respirasjonsutfordringer, men forslagstiller fokuserer på Parkinsons sykdom.
- Det finnes minst to EMST-utstyr som er CE-merket.
- EMST er nevnt i NICE sin retningslinje om behandling av voksne pasienter med Parkinson sykdom som en strategi for å forbedre sikkerheten og effektiviteten ved svelging for å minimere risikoen for aspirasjon
- Det anslås å være ca. 12 000 personer med Parkinsons sykdom i Norge. Det er uklart hvor stor andel av disse som kan være aktuelle for EMST, men trolig vil det være mindre del av pasientene.
- Utstyret koster ca. 700 – 1200 kroner per enhet/pasient. Eventuelle kostnader knyttet til opplæring og oppfølging vil komme i tillegg.
- Budsjettmessige konsekvenser av eventuell innføring av metoden nasjonalt kan antas å være begrenset til under 10 millioner kroner.
- Anbefaling: Det virker lite hensiktsmessig å gjøre en metodevurdering da metoden krever begrensede ressurser ved implementering, og er vurdert lokalt gjennom mini-metodevurdering. Dersom det likevel ønskes en nasjonal vurdering av metoden, er det mest hensiktsmessig med metodevurdering uten innsendt dokumentasjon, med forenkling av metodisk tilnærming.

Innspill – innspillene er vedlagtInnspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending. **Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):**
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

Opplysninger om forslagsstiller

Navn/kontaktperson	Katrine Kvisgaard/Silje Bjerknes
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	ParkinsonNet/Nevrologisk avd. Rikshospitalet
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Pn.katrine@parkinson.no
Dato for innsending av forslag	19.06.2024

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

EMST (Expiratory muscle strength training) for personer med Parkinsons sykdom.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

EMST 150 er et munnmotorisk treningshjelpemiddel som jobber med ekspiratorisk (utblås) muskelstyrke. EMST jobber med å bedre pustekraft samtidig som den jobber med styrken på hosting, svelging og stemme. Effekt for personer med nevrologiske/nevrogene sykdommer som Parkinsons sykdom. Studier viser også positive resultater for andre diagnoser. Prinsippene handler om nok intensitet, motstand, lengde og frekvens for å utfordre muskelen, og skape en forandring i muskelstrukturene. Dette er målspesifikk trening (funksjonsrettet).

3. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Forskning viser at personer med Parkinsons sykdom har store utfordringer knyttet til respirasjon, svelg, stemme og hostekraft. Hoveddødsårsak for pasientgruppen er lungebetennelse. Ved å styrke disse funksjonene kan man få til en bedre hostekraft og på den måten forebygge aspirasjon og derav lungebetennelse. Dette kan også minske innleggelsesfrekvensen på sykehus. De som bruker EMST gir også uttrykk for at de får bedre livskvalitet. EMST er enkel å bruke og krever minimalt når det gjelder opplæring. Den kan brukes som et forebyggende tiltak eller som behandlingshjelpemiddel.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.*

Se gjennomført lokal mini-metodevurdering: [EMST for personer med Parkinsons sykdom \(minimetodevurdering.no\)](http://EMST for personer med Parkinsons sykdom (minimetodevurdering.no)).

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

I Norge har vi hatt tilgang på mini-PEP. Dette er en "fløyte" man skal blåse i, og motstanden kan justeres manuelt med 8 ulike styrker. Dette blir mindre presist enn EMST, og er laget for å få opp slim, som f.eks. ved KOLS. Det finnes ingen anbefalinger eller forskning knyttet til mini-PEP og Parkinsons sykdom.

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En ny og innovativ metode | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| En sammenligning mellom flere metoder | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

- Legemiddel
- Medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Angi klassifisering og bruksområde:

- Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket
- Prosedyre

- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

8. Finansieringsansvar Ja Nei
- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Eventuelle kommentarer:

Nevrologisk avd. på Rikshospitalet vil kjøpe inn et begrenset antall EMST til sine Parkinsonpasienter, jf. Mini-metoden som er gjennomført.

9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei
-

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

EMST er anbefalt i de nederlandske retningslinjene (ParkinsonNet) for logopedi og Parkinsonpasienter: *Richtlijn Logopedie bij de ziekte van Parkinson – herziening (2017)*.

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei
-

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

11. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Vi ønsker primært å bruke EMST for personer med Parkinsons sykdom, fordi vi jobber med denne pasientgruppen gjennom ParkinsonNet. Men forskning viser at EMST kan være nyttig for personer som har gjennomgått hjerneslag, hode- og nakkekraft, multippel sklerose, ALS og ryggmargsskade. De siste studiene viser også lovende resultater for Pompes sykdom og Huntingtons chorea, samt snorking og søvnapné (OSA).

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser

- Etiske
- Juridiske

13. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Dårlig respirasjon og svelgevansker er alvorlig og kan være livstruende.

Forventet effekt

Bedre pust, bedre hostekraft, tryggere svelging, mindre aspirasjonsrisiko, bedre kommunikasjonsevne og livskvalitet.

Sikkerhet og bivirkninger

Ingen kjente bivirkninger ved bruk av EMST.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

11000-12000 personer med parkinsonisme i Norge.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Hver EMST har en engangskost på 1200,-. Man kan muligens forhandle fram mengderabatt.

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

Se referanser i denne mini-metoden: [EMST for personer med Parkinsons sykdom \(minimetodevurdering.no\)](#)

15. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Distributør i Norge: Barnas språksenter: [EMST 150 | Hjelpemidler til munnmotorisk trening / TalkTools / munn / spise / tale / ASK / pust / kjeve / leppe / tygge \(barnasspraksenter.no\)](#)
 Produsent i USA: Aspire: [Aspire • Aspire \(emst150.com\)](#)

16. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

EMST er CE-merket.

17. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Ingen interessekonflikter.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2024_040 EMST (Expiratory muscle strength training) for personer med Parkinsons sykdom

1.1 Oppsummering

Innsendt metodeforslag fra Norges Parkinsonforbund og Rikshospitalet. Metoden omhandler ekspiratorisk muskelstyrketrening (EMST) for å øke ekspiratorisk muskelstyrke og forbedre respirasjonsstyrke, svelge, tale og hosteevne. Metoden kan brukes for pasienter med ulike nevrologiske sykdommer som har respirasjonsutfordringer, men forslagstiller fokuserer på Parkinsons sykdom. Det finnes minst to EMST-utstyr som er CE-merket. Nevrologisk avdeling ved Rikshospitalet har tatt metoden i bruk i henhold til en minimetodevurdering (2024). Det er gjennomført en relevant metodevurdering i Sverige, og det foreligger noe dokumentasjon angående metoden i form av systematiske oversikter som bygger på noen få RCTer.

Populasjon: personer med Parkinsons sykdom **Komparator:** ingen behandling, standard behandling (f.eks. mini-PEP fløyte)

Intervensjon: ekspiratorisk muskelstyrke vha EMST150 **Utfall:** respirasjonsstyrke, hostefunksjon, svelging, tale pust, redusert risiko for aspirasjon, økt maksimalt ekspirasjonstrykk

Forslag til fagekspert: nevrologer, logoped, fysioterapeuter, nevrosykepleiere

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Nevrologi
Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

Tilhørende diagnostikk Medisinsk stråling
 Genterapi Vaksine
 Kunstig intelligens

1.5 Status for godkjenning

Markedsføringstillatelse
 FDA godkjenning
 CE-merking
Kommentar:
CE-merking for Power Breathe EX-1 og EMST150 (oppdatert 2021)

1.6 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd
 Kommune
 Annet

1.7 Status for bruk

Under utvikling Brukes i Norge
 Under innføring Brukes i EU/EØS
 Revurdering Ny/endret indikasjon
 Ny/endret metode
Kommentar: Metoden er tatt i bruk ved Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet på bakgrunn av mini-metoden på OUS gjennomført i juni 2024

1.8 Bestillingsanbefaling

1: Fullstendig metodevurdering
 Effekt Helseøkonomi Etikk
 Sikkerhet Organisasjon Jus

2: Metodevurdering med innsendt dokumentasjon fra produsent/leverandør

3: Metodevurdering uten innsendt dokumentasjon, med forenklet metodisk tilnærming
A: Effekt, sikkerhet og helseøkonomi
B: Effekt og sikkerhet
C: Helseøkonomi
D: Kartleggingsoversikt

Kommentar: Det virker lite hensiktsmessig å gjøre en metodevurdering da metoden krever begrensede ressurser ved implementering, og er vurdert lokalt gjennom mini-metodevurdering. Dersom det likevel ønskes en nasjonal vurdering av metoden, er det mest hensiktsmessig med metodevurdering uten innsendt dokumentasjon, med forenkling av metodisk tilnærming.

2. Punktoppsummering

ID2024_040 EMST (Expiratory muscle strength training) for personer med Parkinsons sykdom

2.1 Om metoden

- Ekspiratorisk muskelstyrketrening (EMST) er en teknikk som benytter treningshjelpemiddel for å øke ekspiratorisk muskelstyrke og forbedre respirasjonsstyrke, svelge, tale og hosteevne.
- Anbefalt trening legger opp til fem sett med fem pusterepetisjoner (5x5), fem dager i uken i fem uker. Etter uke fem kan det gjøres tilsvarende vedlikeholdsøvelser.
- EMST-utstyret er til personlig bruk
- Det finnes flere EMST produkter som er CE-merket.
- EMST er nevnt i NICE sin retningslinje om behandling av voksne pasienter med Parkinson sykdom som en strategi for å forbedre sikkerheten og effektiviteten ved svelging for å minimere risikoen for aspirasjon.
- Det anslås å være ca. 12 000 personer med Parkinsons sykdom i Norge. Det er uklart hvor stor andel av disse som kan være aktuelle for EMST, men trolig vil det være mindre del av pasientene.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Det er nylig gjennomført en mini-metodevurdering ved OUS (2024) som omhandler bruk av EMST ved Parkinsons sykdom. Denne har inkludert tre RCT-er og fire systematiske oversikter som vurderer forskjellige intervensjoner (inkludert EMST). Dokumentasjonsgrunnlaget er heterogent.
- En metodevurdering rapport fra Universitetssjukhuset Örebro omfatter bl.a. to RCT-er for pasienter med Parkinsons sykdom, og konkluderer med at det ikke ble funnet bevis til støtte for bruk av spesifikke enheter for EMST hos pasienter med Parkinsons sykdom eller MS for verken hoste, dysfagi eller styrking av stemme.
- Det er også blitt gjennomført systematiske oversikter basert på noen få RCT-er. Disse konkluderer at EMST kan være en effektiv terapi for å forbedre respiratorisk muskelstyrke, svelgefunksjon og fonetiske parametere hos personer med Parkinsons sykdom, men grunnlaget er ikke veldig sterkt.
- Det virker å foreligge en del kliniske primærstudier i form av RCT-er.

2.3 Om helseøkonomi

- Treningsapparatet koster ca. 700 – 1200 kroner per enhet/pasient. Eventuelle kostnader knyttet til opplæring og oppfølging vil komme i tillegg.
- Budsjettmessige konsekvenser av eventuell innføring av metoden til pasienter med Parkinsons sykdom vil trolig være begrenset til mindre enn 10 millioner kroner årlig.
- En økonomisk analyse som sammenligner EMST med dagens praksis for de aktuelle pasientene vil kunne evaluere økonomiske konsekvenser av eventuell innføring av EMST som standard behandling i Norge.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Det virker lite hensiktsmessig å gjøre en nasjonal metodevurdering av foreslått metode. Dette begrunnes som følger:
 - Utstyret virker å være rimelig, og krever lite ressurser for implementering.
 - Metoden er vurdert lokalt ved Nevrologisk avdeling ved Rikshospitalet (2024), som har innført metoden på bakgrunn av en mini-metodevurdering fra 2024.
- Dersom det likevel ønskes en nasjonal vurdering av metoden, anser vi det mest hensiktsmessig å gjøre en metodevurdering uten innsendt dokumentasjon, med forenklet metodisk tilnærming til oppsummering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi. Dette begrunnes som følger:
 - Det finnes flere EMST-apparater (fra ulike produsenter) som er CE-merket for bruk i Europa.
 - Det virker ikke som om en eventuell implementering krever stor grad av
 - Det finnes en metodevurdering fra Sverige som et eventuelt arbeid kan baseres på.

3. Beskrivelse av metoden

ID2024_040 EMST (Expiratory muscle strength training) for personer med Parkinsons sykdom

Generisk navn	Expiratory muscle training; ekspiratorisk muskelstyrketrening
Produktnavn	Produkter som svarer indikasjon: EMST150; POWERbreathe EX1-Medic; Andre produkter som bruker positivt ekspirasjonstrykk: Threshold PEP (Philips Respironics, USA); PEP valve (Vital Signs Inc., USA)
Produsenter	ASPIRE Respiratory Products, LLC., USA; POWERbreathe International, UK

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	<p>Den foreslåtte metoden omhandler ekspiratorisk muskelstyrketrening (EMST) for personer med Parkinsons sykdom, og utstyret som omtales i metodeforslaget er EMST150 (ASPIRE Respiratory Products, LLC., USA) [1]. Vi har også identifisert annet EMST-utstyr fra POWERbreathe International Ltd. (UK; Figur 2), som har flere EMST-produkter på sine nettsider, inkludert POWERbreathe EX1 EMT – Medic [2]. Både EMST150 og POWERbreathe EX1 EMT – Medic er CE-merket. EMST-utstyr kan brukes ved flere ulike tilstander, inkludert Parkinsons sykdom [2, 3].</p> <p>EMST-utstyrene virker ved å skape isometrisk belastning for musklene man bruker for å hoste, svelge, og puste ut [1, 2, 4]. Hensikten er å forbedre muskelstyrke for respirasjon og stemmebruk, samt svelge-, tale-, og hosteevne. Ifølge bruksanvisning legger både EMST150 og POWERbreathe EX1 EMT – Medic opp til fem sett med fem pusterepetisjoner (5x5), fem dager i uken i fem uker [2, 5]. Etter uke fem kan det gjøres vedlikeholdsøvelser med 5x5 pusterepetisjoner tre dager i uken [5]. Hver pusteøvelse gjøres på følgende måte [2, 5]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trekke pusten dypt, holde pusten. 2. Plassere EMST-munnstykke i munn og holde leppene tett rundt. 3. Puste ut hardt og raskt, bruke mage og brystmuskulatur for å presse luften gjennom munnstykket. 4. Hvile 15-30 sekunder. 5. Gjør trinn 1-4 totalt fem ganger. <p>Etter femte pusterepetisjon, hviles det i ett minutt, før neste sett med fem pusterepetisjoner startes [2, 5]. Neseklype kan brukes for å hindre utpust via nese. Før trening starter, brukes EMST-utstyret for å måle pasientens maksimale ekspiratoriske styrke/trykk, og motstanden stilles deretter inn til 75-80 % av dette for trening [2, 4, 5]. EMST150 kan justeres fra 3 til 150 cmH₂O (vanntrykk) [6], mens POWERbreathe EX1 EMT – Medic virker å kunne justeres mellom 10-80 cmH₂O [2]. Motstanden i EMST-utstyrene kan økes over tid ved bedret funksjon, tilsvarende som å øke muskelbelastning ved vanlig styrketrening [1, 5]. Begge EMST-utstyrene er til personlig bruk, kan vaskes og gjenbrukes til samme pasient [2, 5]. I epostkontakt med forslagsstiller fremkommer det at EMST150 er tatt i bruk ved Nevrologisk avdeling ved Rikshospitalet, basert på resultatene i en mini-metodevurdering fra OUS i 2024.</p> <p>EMST generelt er nevnt i retningslinje fra NICE om behandling av voksne pasienter med Parkinson sykdom, som strategi for å bedre sikkerhet og effekt av svelging for å minimere risiko for aspirasjon [7].</p>
Potensiell nytte	Ifølge produsenter skal EMST øke ekspiratorisk muskelstyrke, forbedre svelge-, hoste-, og talestyrke, samt kommunikasjonsevne, og redusere risiko for aspirasjon [1, 2].

	<p>Forslagsstiller oppgir også at personer som bruker utstyret uttrykker bedret livskvalitet, og at bruken kan redusere innleggelsesfrekvens på sykehus.</p>
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	<p>Ifølge produsenter skal bruk av EMST150 ikke føre til noen bivirkninger så fremt utstyret brukes korrekt [2, 8]. Produsent oppgir også flere kontraindikasjoner for EMST150, inkludert astma, sprukket trommehinne eller andre tilstander i øret, brokk, nylige kirurgisk inngrep i abdomen, ubehandlet og/eller ukontrollert refluks eller blodtrykk [8]. Tilsvarende oppgis også for POWERbreathe [2].</p>
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	<p>Parkinsons sykdom er en kronisk nevrologisk sykdom som fører til at kroppen gradvis mister evnen til å bevege seg normalt [9]. Symptomene utvikler seg over tid og deles inn i motoriske og ikke-motoriske symptomer. Typiske motoriske symptomer inkluderer langsomme bevegelser, skjelving (tremor) og stivhet i muskler (rigiditet). Ikke-motorisk symptomer som treg mage, søvnforstyrrelser, problemer med vannlating, smerter og psykiske plager er også vanlige. Det finnes ikke kurativ eller bremsende behandling mot sykdommen. Medisiner, prosedyrer og virkemidler som gis til pasienter med Parkinsons sykdom er rettet mot symptomlindring, vedlikehold av funksjoner og bedring av livskvalitet. I tillegg til medisinsk og medikamentell behandling, kan tverrfaglig rehabilitering (fysioterapi, ergoterapi, logopedi) bidra til reduksjon av plager, vedlikehold av funksjon og forebygging av komplikasjoner som følge av sykdommen) [9].</p> <p>Det er estimert at ca. 12 000 personer lever med Parkinsons sykdom i Norge [10]. Det er imidlertid uklart for oss hvor mange av disse ville være aktuelle for metoden.</p>
Dagens behandling	<p>Ifølge forslagsstiller har det vært brukt/brukes mini-PEP (positive expiratory pressure); en "fløyte" man blåse i, og motstanden kan justeres manuelt med 8 ulike styrker. Denne brukes i ulike pasientpopulasjoner for å øke ekspirasjonstrykk og få opp slim, som f.eks. ved KOLS eller etter toraks operasjoner. Forslagsstiller opplyser om at det ikke finnes spesifikke anbefalinger eller forskning på bruk av mini-PEP ved Parkinsons sykdom.</p>
Helseøkonomi	<p>I Norge er det Barnas språksenter som forhandler EMST 150, til en engangskost på 1199 norske kroner (inkl. MVA) [6]. På nettsiden til produsent av POWERbreathe EX1 EMT – Medic er 49,99 britiske pund (ca. 700 norske kroner) oppgitt som pris per utstyr [2]. Kostnader knyttet til opplæring og oppfølging bør også inkluderes.</p> <p>Det er omtrent 12 000 pasienter med Parkinsons sykdom i Norge. Ettersom respirasjonsutfordringer treffer pasientene senere i sykdomsforløpet, vil trolig en mindre del av pasientene ha behov for denne metoden. Budsjettmessige konsekvenser av eventuell innføring av metoden nasjonalt kan derfor antas å være begrenset til under 10 millioner kroner.</p> <p>Det har blitt gjennomført en økonomisk analyse der EMST ble sammenlignet med LSVT stemmetrening (Lee Silverman Voice Treatment) [11]. Trening med EMST var kostnadsbesparende, men man kunne ikke trekke sikre konklusjoner, siden analysen kunne ikke baseres på et sikkert grunnlag for helseeffekter [11].</p>

EMST150



Figur 1: EMST150 (ASPIRE Respiratory Products) [5]

POWERbreathe EX1-EMT Medic



Figur 2: POWERbreathe EX1-EMT Medic (POWERbreathe International) [2]

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2024_040 EMST (Expiratory muscle strength training) for personer med Parkinsons sykdom

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har ikke søkt eksplisitt etter klinisk dokumentasjon, men vi har identifisert tre randomiserte kontrollerte studier (RCT) som omhandler bruk av EMST ved Parkinsons sykdom, rapportert i fire publikasjoner mellom 2010-2021 [12-15]. Alle studiene har en begrenset studiepopulasjon på 30-60 personer.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Personer med Parkinsons sykdom, n=34	high-intensity respiratory muscle training	Sham training	MIP (maximum inspiratory pressure)	NCT05608941	Study completed 04/2024. Ikke publisert ennå

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	<p>Ingen tidligere nasjonale metodevurderinger av metoden er identifisert.</p> <p>Metoden er imidlertid registrert i databasen for mini-metodevurdering [16]. I minimetodevurderingen vises det til sju studier, hvorav tre RCT-er og fire systematiske oversikter, som vurderer forskjellige intervensjoner (inkludert EMST) rettet mot pasienter med ulike nevrologiske sykdommer, inkludert Parkinsons sykdom, som har vansker og plager forbundet med dårlig respirasjonsstyrke. Minimetodevurderingen konkluderer med at EMST kan føre til bedre hostekraft, pustekraft og svelgefunksjon. Kan også føre til bedre stemme (renere stemme og bedre utpust i talen) og er enkel for implementering: lett å ta i bruk for pasienter med variert grad av mobilitet og krever kun kort opplæring. Det er imidlertid stor grad av heterogenitet i den inkluderte dokumentasjonen.</p>
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	<p>Metodevurderinger</p> <p>Det foreligger en metodevurdering fra Universitetssjukhuset Örebro i Sverige fra 2022 [11]. Denne metodevurderingen omhandler effekt av bruk av EMST for luftveismuskulaturen hos pasienter med Parkinsons sykdom og multippel sklerose (MS). Det ble inkludert tre studier om pasienter med Parkinsons sykdom, hvorav 2 RCT-er [12, 15]. Metodevurderingen konkluderte med at ingen bevis til støtte for bruk av spesifikke enheter for EMST hos pasienter med PD eller MS for verken hoste, dysfagi eller styrking av stemmen ble funnet i denne systematiske gjennomgangen av litteraturen.</p> <p>Systematiske oversikter</p> <p>Vi har også identifisert tre relevante systematiske oversikter. Den ene oversikten undersøkte effekter av ulike alternativer for respiratorisk opptrening ved Parkinsons sykdom, og inkluderte 3 RCT-er som var gjort på EMST som intervensjon [17]. Den andre oversikten undersøkte effekter av ulike fysioterapier, inkludert EMST på dysfagi ved Parkinsons sykdom [18]. Den tredje oversikten fra Rodriguez et al. 2020 konkluderte med at respiratorisk muskeltrening kan være et effektivt alternativ for å forbedre respiratorisk muskelstyrke, svelgefunksjon og fonetiske parametere hos personer med Parkinsons sykdom [19]. Likevel hindrer mangelen på primærstudier om denne typen trening å oppnå sterkt bevis på disse effektene.</p>
Metodevarsel	<p>Vi har ikke identifisert noen tidligere metodevarsler som omhandler bruk av EMST for pasienter med Parkinsons sykdom.</p>

5. Referanser

1. ASPIRE Respiratory products. *EMST150 for People with Parkinson's Disease*. [Nettside] 2021 [cited 25.09.2024 25.09.2024]; Available from: <https://emst150.com/health-conditions/parkinsons-disease/>.
2. POWERbreathe International. *POWERbreathe EX1-EMT Medic*. [Nettside] 2024 [cited 25.09.2024 25.09.2024]; Available from: <https://www.powerbreathe.com/product/powerbreathe-ex1-medic/>.
3. ASPIRE Respiratory products. *Breathing is everything*. [Nettside] 2021 [cited 26.09.2024 26.09.2024]; Available from: <https://emst150.com/>.
4. Barnas Språksenter. *EMST150*. [Nettside] [cited 26.09.2024 26.09.2024]; Available from: <https://nettbutikk.barnasspraksenter.no/produkt/produkter/blase/emst-150-1>.
5. Barnas Språksenter, *EMST150 - bruksanvisning*. Barnas språksenter: Norge.
6. ASPIRE Respiratory Products. *EMST150*. [Nettside] 2021 [cited 26.09.2024 26.09.2024]; Available from: <https://emst150.com/product/emst150/>.
7. NICE, *Parkinson's disease in adults*. 2017, National Institute for Health and Care Excellence (NICE): UK.
8. ASPIRE Respiratory products, *Precautions and contraindications*. ASPIRE Respiratory products, : USA.
9. Helse Stavanger HF. *Parkinsons sykdom*. [Nettside] 2021 29.11.2021 [cited 25.09.2024 25.09.2024]; Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/skader-og-sykdommer-i-hjernen/parkinsonssykdom/>.
10. Norges Parkinsonforbund. *Anslagsvis 12 000 har Parkinsons sykdom* [Nettside] [cited 26.09.2024 26.09.2024]; Available from: <https://parkinson.no/aktuelt/anslagsvis-12-000-har-parkinsons-sykdom>.
11. Lohse, G., A. Snellman, and P. Nousios, *Effekt av ekspiratorisk muskelstyrketrening med hjelpeiddel ved Parkinsons sykdom och multipel skleros*. 2022, Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro: Sverige.
12. Claus, I., et al., *Expiratory Muscle Strength Training for Therapy of Pharyngeal Dysphagia in Parkinson's Disease*. *Mov Disord*, 2021. **36**(8): p. 1815-1824.
13. Reyes, A., A. Castillo, and J. Castillo, *Effects of Expiratory Muscle Training and Air Stacking on Peak Cough Flow in Individuals with Parkinson's Disease*. *Lung*, 2020. **198**(1): p. 207-211.
14. Reyes, A., et al., *The effects of respiratory muscle training on peak cough flow in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled study*. *Clin Rehabil*, 2018. **32**(10): p. 1317-1327.
15. Troche, M.S., et al., *Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST: a randomized trial*. *Neurology*, 2010. **75**(21): p. 1912-9.
16. Kvisgaard, K., et al., *EMST for personer med Parkinsons sykdom*. 2024, Folkehelseinstituttet: Norge.
17. van de Wetering-van Dongen, V.A., et al., *The Effects of Respiratory Training in Parkinson's Disease: A Systematic Review*. *J Parkinsons Dis*, 2020. **10**(4): p. 1315-1333.
18. Wen, X., et al., *The effects of physiotherapy treatments on dysphagia in Parkinson's disease: A systematic review of randomized controlled trials*. *Brain Res Bull*, 2022. **188**: p. 59-66.
19. Rodríguez, M., et al., *Should respiratory muscle training be part of the treatment of Parkinson's disease? A systematic review of randomized controlled trials*. *Clin Rehabil*, 2020. **34**(4): p. 429-437.

6. Versjonslogg

ID2024_040 EMST (Expiratory muscle strength training) for personer med Parkinsons sykdom

6.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
07.10.2024	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2024_040 EMST (Expiratory muscle strength training) for personer med Parkinsons sykdom.	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Det er pr i dag få evidensbaserte metoder for opptrening av pustekraft, hostekraft og svelgefunksjon. Etablert behandling i dag mangler evidensbaserte metoder som har behandlingseffekt, og det er følgelig kompensering og bevisstgjøring som utgjør behandling i dag. - I Norge har vi hatt tilgang på mini-PEP. Dette er en "fløyte" man skal blåse i, og motstanden kan justeres manuelt med 8 ulike styrker. Blir mindre presist, og laget for å få opp slim, som f.eks. ved KOLS. Ikke spesifikke anbefalinger knyttet til mini-PEP og Parkinsons sykdom.
<p>Plass i norsk klinisk praksis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Forskning viser at personer med Parkinsons sykdom har store utfordringer knyttet til respirasjon, svelg, stemme og hostekraft. Hoveddødsårsak for pasientgruppen er lungebetennelse. Ved å styrke disse funksjonene kan man få til en bedre hostekraft og på den måten forebygge aspirasjon og derav lungebetennelse. Dette kan også minske innleggelsesfrekvensen på sykehus. De som bruker EMST gir også uttrykk for at de får bedre livskvalitet. EMST er enkel å bruke og krever minimalt når det gjelder opplæring. Den kan brukes som et forebyggende tiltak eller som behandlingshjelpemiddel. - EMST vil komme i tillegg, ettersom det ikke finnes en evidensbasert metode i dagens praksis som tilbyr denne behandlingen.

	- Den vil få rollen som eneste evidensbaserte behandlingshjelpemiddel for nevnte symptomer ved Parkinsons sykdom.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	- 11.000-12.000 med parkinsonisme i Norge. Vi ønsker primært å bruke EMST for personer med Parkinsons sykdom, fordi vi jobber med denne pasientgruppen gjennom ParkinsonNet. Men forskning viser at EMST kan være nyttig for personer som har gjennomgått hjerneslag, hode- og nakkekraft, multipl sklerose, ALS og ryggmargsskadde. De siste studiene viser også lovende resultater for Pompes sykdom og Huntingtons chorea, samt snoring og søvnapné (OSA).
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Distributør i Norge: Barnas språksenter. https://nettbutikk.barnasspraksenter.no/produkt/produkter/blase/emst-150-1 Produsent i USA: Aspire • Aspire (emst150.com)
---	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssjukehus	Logopedtenesta	Anders Haarklau Nordeide, logoped

Saksnummer 143-24 Oppsummering fra sekretariatet

Forslag: ID2024_041 Kabozantinib til behandling av pasienter med osteosarkom som ikke er tilgjengelige for kirurgi eller annen lokalbehandling med kurativt siktemål og som har fullført minst en linje med standard kjemoterapi

Kort om metoden fra forslaget:

- Den som sender inn forslaget er Oslo universitetssykehus ved kontaktperson Kjetil Boye.
- Markedsføringstillatelse (MT) foreligger ikke for den aktuelle indikasjonen/metoden, pasienter med ikke-operabelt osteosarkom.
- Det er ikke forventet at leverandør vil søke om MT for osteosarkom.
- Pasienter med osteosarkom behandles som hovedregel med operasjon og intensiv kjemoterapi.
- Behandlingsmulighetene ved ikke-operabelt osteosarkom er begrensede. Den aktuelle metoden vil kunne bidra til bedre behandling av pasientgruppen. Legemidlet vil komme i tillegg til dagens tilbud.
- Kabozantinib har vist effekt i en enarmet fase 2-studie ved metastatisk osteosarkom i form av radiologisk respons og forlenget overlevelse.
- Pasientgrunnlag: Færre en 5 pasienter per år
- Kabozantinib har vært anbefalt av Ekspertpanelet ved osteosarkom til enkeltpasienter og har blitt godkjent av fagdirektør ved OUS.

Kommentar fra sekretariatet

- Legemidlet har blitt vurdert til andre indikasjoner i Nye metoder og kabozantinib (Cabometyx) er for eksempel innført til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter førstelinjebehandling (ID2017_046), men ikke innført til førstelinjebehandling av voksne med avansert nyrecellekarsinom. (ID2017_096).

Egnehetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Kabozantinib er markedsført i Norge som tablett (Cabometyx) og kapsler (Cometriq) for flere andre indikasjoner innen onkologi. Kapsler og tablett har ulike godkjente indikasjoner, er ikke bioekvivalente, og skal ikke brukes om hverandre.
- Forslaget gjelder bruk utenfor godkjent indikasjon for et kjent virkestoff. Foreslått bruk (behandling av osteosarkom) har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Europa eller USA.
- Det er uvisst om, og i så fall når, leverandør vil søke om MT for aktuell indikasjon i Europa.
- DMP har ikke tidligere gjennomført noen metodevurderinger på området som kan fungere som referanse for vurdering av hvorvidt prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk.
- DMP vurderer at det ikke foreligger dokumentasjon som er egnet for en metodevurdering.
- DMP anerkjenner at det kan være et klinisk behov for metoden, men vurderer at en metodevurdering i liten grad vil kunne tilføre ytterligere informasjon av betydning for beslutningstaker.
- DMP mener en eventuell beslutning kan vurderes på bakgrunn av egnehetsvurderingen og et prisnotat.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke nasjonalt handlingsprogram for sarkom.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ble overført til RHF-ene 1.5.2017

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending. **Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):**
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Kjetil Boye
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oslo universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	kjetil.boy@ous-hf.no/97625032
Dato for innsending av forslag	24.06.2024

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Kabozantinib ved osteosarkom

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Behandling av pasienter med osteosarkom som ikke er tilgjengelige for kirurgi eller annen lokalbehandling med kurativt siktemål og som har fullført minst en linje med standard kjemoterapi.

3. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Behandlingsmulighetene ved ikke-operabelt osteosarkom er begrensede. Den aktuelle metoden vil kunne bidra til bedre behandling av pasientgruppen.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.*

P: Pasienter med osteosarkom som ikke er tilgjengelig for kirurgi eller annen lokalbehandling med kurativt siktemål og som har fullført minst en linje med standard kjemoterapi.

I: Kabozantinib.

C: Ingen systemisk tumorrettet behandling.

O: Progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse.

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Pasienter med osteosarkom behandles som hovedregel med operasjon og intensiv kjemoterapi. Kjemoterapi i første linje gis i henhold til EURAMOS-1 protokollen for pasienter <40 år (MAP; metotreksat, doksorubicin og cisplatin) og i henhold til EURO-B.O.S.S.-protokollen for pasienter >40 år (doksorubicin, cisplatin og ifosfamid). Ved tilbakefall eller progresjon under pågående primærbehandling og dersom kirurgi eller annen lokalbehandling med kurativt siktemål ikke er mulig, gis systemisk behandling med mål om livsforlengelse. Det finnes ingen god evidens for rekkefølgen for behandling i andre og senere linjer. Aktuelle regimer er høydose ifosfamid med eller uten etoposid, gemcitabin/docetaxel, karboplatin/etoposid, regorafenib og pazopanib. Forventet effekt av flere av disse regimene er begrenset. Ingen av regimene er vurdert i Nye Metoder. Kabozantinib har vist effekt i en enarmet fase 2 studie ved metastatisk osteosarkom (Italiano et al, Lancet Oncol 2020; 21: 446–55) i form av radiologisk respons og forlenget overlevelse. Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud.

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En ny og innovativ metode | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En sammenligning mellom flere metoder | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Kabozantinib har vært anbefalt av Ekspertpanelet ved osteosarkom til enkeltpasienter og har blitt godkjent av fagdirektør ved OUS.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel

Medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Eventuelle kommentarer:

9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

11. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Onkologi. Gjelder pasienter med ikke-operabelt osteosarkom.

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet/bivirkninger | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/> |
| Etiske | <input type="checkbox"/> |
| Juridiske | <input type="checkbox"/> |

13. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Meget alvorlig. Dette er pasienter med ikke-kurabel sykdom og kort forventet levetid.

Forventet effekt

Forlenget overlevelse.

Sikkerhet og bivirkninger

Bivirkninger ved kabozantinib er kjent. Se også detaljert AE-rapportering i CABONE-studien (pkt 14 under; NCT02243605).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

<5 pr år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Kostnader til legemiddelet.

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

Italiano A et al, Lancet Oncol 2020; 21: 446–55

15. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Ipsen

16. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

MT foreligger, men ikke for osteosarkom. Det er ikke forventet at det vil bli søkt om MT for osteosarkom.

17. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Ingen interessekonflikter i den aktuelle saken.

	<p>(ID2021_135) og ved behandling av leverkreft (ID2018_042). I disse sakene har ikke ansvarlig legemiddelfirma levert dokumentasjon som er nødvendig for å kunne gjennomføre en metodevurdering.</p> <p>Forslag om nasjonal metodevurdering gjelder bruk av kabozantinib ved behandling av osteosarkom der kirurgi eller annen lokalbehandling med kurativt siktemål ikke er mulig, hos pasienter som har fullført minst en linje med standard kjemoterapi.</p> <p>Osteosarkom er en undergruppe av bensarkom, og kjennetegnes av malign tumor med bendifferensiering. Det er omkring 15-20 nye tilfeller av osteosarkom hvert år i Norge. Sykdommen er vanligst hos unge i alderen 10-30 år, og gjennomsnittsalder ved diagnose er 16 år.³ Forslagsstiller anslår at mindre enn 5 pasienter årlig vil være aktuell for metoden innenfor foreslått bruksområde.</p> <p>5-års overlevelse for pasienter med ikke-metastatisk osteogent sarkom er ca. 70 %, men prognosen for pasienter som har metastaser på diagnosetidspunkt er dårligere.³ Forslagsstiller angir at pasienter omfattet av foreslått bruk av kabozantinib har meget alvorlig prognose med kort forventet levetid.</p>
<p>Begrunnelse i forslag</p>	<p>Forslagsstiller angir at behandlingsmulighetene ved ikke-operabelt osteosarkom er begrensede. Dersom kirurgi eller annen lokalbehandling med kurativt siktemål ikke er mulig, gis systemisk behandling med mål om livsforlengelse. Det pekes på høydose ifosfamid med eller uten etoposid, gemcitabin/docetaxel, karboplatin/etoposid, regorafenib eller pazopanib som aktuelle regimer.</p> <p>Forslagsstiller viser til at kabozantinib har vist effekt ved metastatisk osteosarkom i form av radiologisk respons og forlenget overlevelse i en enarmet fase 2 studie⁴, og angir at metoden tidligere har vært anbefalt av Ekspertpanelet til enkeltpasienter med osteosarkom og har blitt godkjent av fagdirektør ved OUS.</p>
<p>Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter</p>	<p>DMP har ikke tidligere gjennomført noen metodevurderinger på området som kan fungere som referanse for vurdering av hvorvidt prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk.</p> <p>Det foreligger en multisenter, enarmet fase 2 studie av effekt og sikkerhet ved bruk av kabozantinib til behandling av avansert Ewing sarkom og osteosarkom (CABONE, NCT02243605)⁴. Studien inkluderer totalt 90 pasienter, hvorav 45 med osteosarkom. Det primære endepunktet for pasienter med osteosarkom var et sammensatt endepunkt som inkluderte objektiv responsrate (komplett respons (CR) eller delvis respons (PR)) innen 6 måneder og fravær av progresjon innen 6 måneder av behandlingsstart (andel pasienter med CR, PR eller stabil sykdom (SD) etter RECIST v1.1 6 måneder etter oppstart på behandling). Endepunktsvurderingen var basert på blindet, uavhengig vurdering av radiologisk data.</p>

³ Helsedirektoratet (2018). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 28. februar 2022, lest 12. september 2024). Tilgjengelig fra

<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/sarkomer-handlingsprogram>

⁴ Italiano A et al, Lancet Oncol 2020; 21: 446–55. [Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma \(CABONE\): a multicentre, single-arm, phase 2 trial - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34444444/)

	<p>Etter en median oppfølgingstid på 31,1 måneder var 10 av totalt 42 pasienter i effektpopulasjonen for osteosarkom fortsatt i live, og 3 pasienter mottok fortsatt behandling. 5 pasienter (12 %, 95% KI: 4-26) hadde en objektiv respons (alle PR) og 14 pasienter (33 %, 95% KI: 20-50) hadde fravær av progresjon innen 6 måneder (12 SD, 2 PR). Det forhåndsdefinerte, primære effektkriteriet (resultatet som skulle nås for å anse behandlingen som lovende) var minst 5 pasienter med objektiv respons eller minst 16 pasienter med 6-måneders fravær av progresjon. Dette ble dermed nådd.</p> <p>DMP vurderer at det ikke foreligger dokumentasjon som er egnet for en metodevurdering. DMP anerkjenner at det kan være et klinisk behov for metoden, men vurderer at en metodevurdering i liten grad vil kunne tilføre ytterligere informasjon av betydning for beslutningstaker. DMP mener en eventuell innføring kan vurderes på bakgrunn av informasjon som fremkommer i denne egnethetsvurderingen. For å oppsummere trekker DMP fram at:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tilstanden er alvorlig og rammer vanligvis barn og unge i alderen 10-30 år. - Tilgjengelig behandling når det ikke er mulig med kirurgi eller annen lokalbehandling med kurativt siktemål er begrenset, og ingen av behandlingene som benyttes er tidligere vurdert i Nye metoder for aktuell tilstand. - Kabozantinib har ikke MT ved foreslått bruk, men effekt og sikkerhet ved behandling av andre kreftsykdommer er kjent. - Kabozantinib er tidligere metodevurdert og innført for behandling av andre kreftsykdommer. - Behandlingsvarigheten er begrenset. - Det er uvisst om, og i så fall når, leverandør vil søke om MT for aktuell indikasjon i Europa. - Det er forventet at svært få pasienter årlig vil være aktuell for behandling med kabozantinib iht. foreslått bruk.
<p>Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)</p>	<p>DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og vurderer at en metodevurdering i liten grad vil kunne tilføre ytterligere informasjon av betydning for beslutningstaker. DMP mener en eventuell beslutning kan vurderes på bakgrunn av egnethetsvurdering og et prisnotat.</p>

Versjonslogg*	
Dato	Hva
08.10.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP
<p>*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.</p>	

Saksnummer 144-24 Oppsummering fra sekretariatet

Forslag: ID2019_060 Naltrekson (Vivitrol) langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Ny vurdering.

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslaget er levert av et fagmiljø ved Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) og Forskningsavdelingen ved Akershus universitetssykehus.
- Forslagsstiller skriver at flere sterkt plagete grupper innenfor ruslidelser ikke passer til kriteriene for LAR og mangler adekvate tilbud, og ber om at Nye metoder ser på saken på ny.
- Forslagsstiller mener at legemidlet har vist utvilsom nytte for en rekke kliniske tilstander samt at preparatet har høy sikkerhet. Forslagstiller skriver også at det er blitt gjennomført studier med to års oppfølging som viser vedvarende positive resultater.
- Forslagstiller skriver at legemidlet har nytteverdi for en rekke grupper hvor LAR ikke er aktuelt eller ønsket slik som løslatte fra fengsler, pasienter som avslutter medikamentfri behandling, pasienter med innleggelse i psykiatriske avdelinger med opioider som del av sine vansker, pasienter med blandingsmisbruk, ofte tidlig i sin rusutvikling. Det er dessuten sikker dokumentasjon for nytteverdi i forhold til alkohollidelser og ikke minst for pasienter med blandingsbruk av alkohol og kokain. Langtidsvirkende naltrekson har vist seg å være like effektivt og trygt som agonistbehandling.
- Forslagstiller skriver at tilbudet for opioid avhengighetslidelse er langvarig agonistbehandling, som reduserer mortalitet og forbedrer sosial funksjon, men krever vedvarende vedlikeholdsbehandling. Det er estimert at pasientene kan ha behov for langtidsvirkende naltrekson i inntil to år, livslang eller mangeårig behandling brukes ikke.
- Langtidsvirkende naltrekson skal ikke erstattet LAR, men komme i tillegg, både fordi LAR ikke passer til alle aktuelle pasienter og fordi et betydelig antall pasienter ikke ønsker LAR eller ønsker å slutte med LAR.
- Pasientgrunlaget: Er usikkert, men anslås til 1-2000 som alternativ til LAR, og 3000-4000 inkludert alle pasientgrupper.

Fra sekretariatet

- Merk at det i forslaget er skissert bruk til flere ulike pasientgrupper. Nye metoder har til nå avgrenset og omtalt følgende metode: «ID2019_060 Naltrekson (Vivitrol) - langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)», hvor Vivitrol er et handelsnavn på et produkt som er på markedet i USA.
- Forslag om langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner til ulike pasientgrupper har blitt fremmet tidligere. I protokollen for sak 148-20 fra 2020, da Bestillerforum sist behandlet langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner, står det: «Videre behandling og beslutning i Nye metoder avventer søknad om markedsføringstillatelse i Europa.» Når dette forslaget nå kommer inn til Nye metoder, foreligger fortsatt ikke en søknad om markedsføringstillatelse i Europa, og forslaget ble ikke sendt ut på innspillsrundene i forkant av behandlingen i dette møte.
- Til møtet i Bestillerforum 2020 hadde Legemiddelverket (nå Direktoratet for medisinske produkter) levert en rapport som oppsummerer tilgjengelig informasjon om effekt, sikkerhet og kostnader og Sykehusinnkjøp HF utarbeidet et tilhørende prisnotat. I rapporten fra 2020 fremgår det at fagpersoner estimerte at om lag 400-800 pasienter med opioidavhengighet

kunne være aktuelle for langtidsvirkende naltreksoninjeksjoner. I prisnotatets oppsummering står det blant annet følgende, sitater:

- «Legemiddelet Vivitrol innebærer et nytt behandlingsprinsipp innen LAR, i form av forebygging av tilbakefall av opioidavhengighet.»
- «Behandling med Vivitrol vil trolig være aktuell både for pasienter som allerede er inne i LAR og pasienter som vil være aktuelle for LAR med det nye behandlingsprinsippet.»
- «Legemiddelet har ikke markedsføringstillatelse i EU/EØS eller Norge, noe som innebærer at det pr i dag ikke er mulig å etablere en maksimalpris for behandling i spesialisthelsetjenesten. «
- «Legemiddelpris for Vivitrol som ligger til grunn for prisnotatet er anslått med dagens markedsforhold og valutakurs uten å være bindende for grossist. En enkel sammenligning av kostnader ved behandling viser at årskostnad for behandling med Vivitrol er betydelig høyere enn for andre alternativ innen LAR.»

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending. **Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):**
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Helge Waal, Thomas Clausen og Lars Tanum
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	SERAF og Forskningsavd Akershus univ.sykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Helge.waal@medisin.uio.no
Dato for innsending av forslag	

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Langtidsvirkende naltrekson (XR-NTX) i behandlingen av ruslidelser

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Naltrekson er en opioid antagonist som blokkerer opioide reseptorer. XR-NTX er et depot-preparat med full dekning i minimum 4 uker, og vil i denne perioden beskytte mot tilbakefall til opioidbruk etter avgiftning, utskrivning etter abstinensorientert behandling, utskrivning fra fengsel, avsluttet LAR (exit LAR) og forhindre overdosemortalitet i samme periode. Midlet vil være nyttig ved behandling av opioidavhengighet, ved blandingsmisbruk hvor opioider inngår og dessuten ved behandling av komorbide tilstander av psykiske lidelser og opioid misbruk. I tillegg er midlet vist nyttig i behandling av alkoholavhengighet ved å redusere drikkefrekvens og mengde. Det vil derfor også være nyttig i behandling der alkohol misbrukes sammen med andre rusmidler som f.eks kokain

XR-NTX vil samlet være et viktig virkemiddel innen rammen av helhetlig behandling av en rekke ruslidelser. I motsetning til opioid vedlikeholdsbehandling/agonistbehandling som tilbys i dagens LAR, gir XR-NTX medikamentstøttet avhold fra opioider, og kan være et alternativ om en pasient med opioidsmisbruk ikke fyller kriteriene for LAR, ikke ønsker agonistbehandling eller vil avslutte slik behandling.

3. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Naltrekson til peroralt bruk er godkjent i Norge men har begrenset nytte fordi det er vanskelig å fortsette med daglig bruk over lang nok tid. XR-NTX kan være et behandlingsalternativ til personer med ruslidelser som ikke nyttiggjør seg de eksisterende tilbudene vi har i dag. Flere sterkt plagete grupper passer ikke til kriteriene for LAR og mangler adekvate tilbud.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.*

Pasienter med ruslidelse hvor opioidmisbruk inngår.
 Intervensjonen er intramuskulære injeksjoner med langtidsvirkende naltrekson (XR-NTX) etter avgiftning
 Det er ingen egentlig comparator annet enn støttebehandling med psykososiale metoder
 Outcome er opioid avhold, langvarig tilstand uten opioidmisbruk
 I tillegg kommer bruk som støttebehandling ved alkohollidelser og blandingsavhengighet

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Det eksisterende sentrale tilbudet for opioid avhengighetslidelse er langvarig, evt livsvarig agonistbehandling med metadon eller buprenorfin (LAR). Dette gir klart redusert mortalitet og bedret sosial situasjon og funksjon, men forutsetter vedvarende vedlikeholdsbehandling med agonist. XR-NTX har vist seg å være like effektivt og trygt som agonistbehandling.
 Det er estimert at pasientene kan ha behov for XR-NTX inntil 2 år men livslang eller mangeårig behandling brukes ikke. XR-NTX skal ikke erstattet LAR, men komme i tillegg, både fordi LAR ikke passer til alle aktuelle pasienter og fordi et betydelig antall pasienter ikke ønsker LAR eller ønsker å slutte med LAR.

6. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En ny og innovativ metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

XR-NTX er et tilbud til pasienter som i dag mangler effektive og trygge medikamenter for å avslutte pågående opioidbruk eller står i fare for å falle tilbake til tidligere bruk etter abstinensorientert behandling, ulike andre behandlinger i institusjon eller f.eks fengselsopphold..

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel

Medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Angi klassifisering og bruksområde:

Tilbakefallsforebygging og medikamentell støtte til pasienter med ruslidelser hvor opioider og/eller alkohol inngår

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Eventuelle kommentarer:

9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

XR-NTX ble omtalt i arbeidet med nye retningslinjer for LAR (2022) men er ikke inkludert i de ferdige retningslinjene. Det ble i denne forbindelse gjort en metodevurdering i «Nye Metoder».

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

11. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Rus- og avhengighetsmedisin og psykiatri. Tilbudet vil kunne lette arbeidet i flere personellgrupper og være en støtte for pårørende som er engstelige for tilbakefall

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etiske
- Juridiske

13. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Rusavhengighet, særlig opioid avhengighet og alkoholavhengighet er blant våre mest alvorlige lidelser med betydelig mortalitet og store sosial og menneskelige omkostninger.

Forventet effekt

Sterkt redusert tilbakefallsfrekvens, økt forekomst av langvarig og evt vedvarende rusfrihet.

Sikkerhet og bivirkninger

Svært god sikkerhet, lette bivirkninger initialt men ingen langvarige

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Usikkert. Som alternativ til LAR 1-2000. Inkludert alle pasientgrupper anslås 3000-4000

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ressursbruken knyttet XR-NTX er moderat men medikamentet er i dag ikke markedsført.

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

ID2019_060 Naltrekson (Vivitrol)

Rapport: Kunnskapsstatus om bruk av naltrekson i behandling av opioidavhengighet
 Kristin Klemmetsby Solli og Lars Tanum. Oppdatert av KKS per juni 2024.07.22
 Rapporten vedlegges her fordi den ikke lett finnes ved ordinære litteratursøk.

15. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Alkermes

16. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

Det foreligger ingen søknad om markedsføring

17. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Preparatet ble vurdert i «Nye Metoder» i 2019 (ID2019_060 Naltrekson (Vivitrol)). Vurderingen var i hovedsak positiv men uten endelig konklusjon idet det ble henvist til manglende markedsføringstillatelse og usikkert kostnadsnivå og mangel på langtidsstudier. Vi - en gruppe forskere og klinikere som har arbeidet med XR-NTX i en årrekke – ber om ny vurdering fordi vi mener å ha vist utvilsom nytte for en rekke kliniske tilstander samt at preparatet har høy sikkerhet. Vi har nå dessuten gjennomført studier med 2 års oppfølging som viser vedvarende positive resultater. Medikamentet har nytteverdi for en rekke grupper hvor LAR ikke er aktuelt eller ønsket slik som løslatte fra fengsler, pasienter som avslutter medikamentfri behandling, pasienter med innlagt i psykiatriske avdelinger med opioider som del av sine vansker, pasienter med blandingsmisbruk, ofte tidlig i sin rusutvikling. Det er dessuten sikker dokumentasjon for nytteverdi i forhold til alkohollidelser og ikke minst for pasienter med blandingsbruk av alkohol og kokain. XR-NTX vil derfor være et viktige tilbud til flere sterkt lidende pasientgrupper.

I ID2019_060 ble kostnadsnivået beregnet etter pris på amerikansk marked, men ikke i forhold til nivået som tilbys helseinstitusjoner i USA hvor prisen faktisk er halvert. I tillegg bør det vektlegges at mange av behandlingsperiodene vil være langt kortere enn det vanlige er i LAR som anbefales tidsavgrenset. XR-NTX vil anbefales inntil 2 år eller som korte intervensjoner i særlig sårbare perioder, f.eks første måned etter løslatelse fra fengsel. Kostnadsnivået angitt i bedømmingen er derfor for høyt.

Det er ingen patentrettigheter som i dag står i veien for andre produsenter. Vår kontakt med flere mulige produsenter viser at en publisert metodevurdering vil være svært nyttig i kontakt med disse.

Endelig vil vi bemerke at man i forbindelse med nye retningslinjer for LAR godtok bruk av langtidsvirkende morfinpreparat (SROM) uten at det forelå markedsføringstillatelse.

Forskningsgruppen ber derfor om ny vurdering av XR-NTX i Nye Metoder.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Ingen interessekonflikter

Saksnummer 145-24 Oppsummering fra sekretariatet

ID2024_042 Risdiplom (Evrysdi) til behandling av voksne med SMA type 2 som ikke kan få behandling intratekalt med nusinersen (subpopulasjon til ID2020_104) (anmodning)

Informasjon om tidligere saksbehandling i Nye metoder:

- Risdiplom til behandling av voksne har tidligere vært metodevurdert i Nye metoder, men besluttet ikke innført (Beslutningsforum 24.04.2023, sak 040-23 – [ID2020_104](#)).
- Leverandør anmoder nå om vurdering av en subpopulasjon.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av subpopulasjonen, er leverandøren som om har fått markedsføringstillatelse (MT): Roche Norge AS.
- Administrasjonsform: mikstur, per oralt.
- Legemidlet er tidligere vurdert og innført til barn med gitte vilkår. Se [ID2023_089](#) og [ID2021_088](#).
- Nusinersen er vurdert og innført til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos bl.a. voksne pasienter ([ID2020_031](#)), og er dagens behandling for voksne.
- Leverandør anmoder om behandling av voksne ubehandlede pasienter med SMA type 2 som ikke kan få behandling intratekalt med nusinersen.
- Leverandør estimerer at det er 10 voksne pasienter med genetisk SMA type 2 som ikke har fått tilgang til behandling med dagens behandlingstilbud. Ved siden av dette er det 3 pasienter med genetisk SMA type 3, men som er klinisk tilsvarende type 2 SMA og som ikke kan få behandling med dagens behandlingstilbud. Anmodningen gjelder en prevalent pasientgruppe, og det vil dermed ikke tilkomme ytterligere ubehandlede voksne pasienter, slik at dette pasientallet vil være helt stabilt.
- Administrasjonsform fører til at det er noen pasienter som ikke kan få behandling med dagens behandlingstilbud, risdiplom er en oral behandling, mens nusinersen administreres intratekalt.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet.

Egnehetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Anmodningen gjelder bruk av risdiplom til voksne ubehandlede pasienter med SMA type 2, som ikke kan få behandling intratekalt med nusinersen. Roche anslår at dette gjelder 10 pasienter. Foreslått subgruppe omfatter ikke voksne pasienter som må avbryte behandling med nusinersen fordi intratekal behandling ikke lenger kan gjennomføres.
- Ifølge klinikerinnspill er det behov for risdiplom som et alternativ til nusinersen, men til en større del av den voksne SMA-gruppen enn den anmoder foreslår. Klinikerne skriver at den foreslåtte subgruppen er uklart definert, og at anslaget på antall pasienter ikke synes realistisk.
- Leverandør viser ikke til nye kliniske data i anmodningen, men refererer til den samme kliniske studien (SUNFISH) som lå til grunn i den tidligere metodevurderingen (ID2020_104).

- Vurdering fra DMP: I den tidligere metodevurderingen av risdiplom til voksne (ID2020_104), ble risdiplom sammenlignet med standard støttebehandling (BSC) i en kostnad per QALY-analyse. DMP vurderer at resultatene fra denne analysen fortsatt er gjeldende. Det var også denne analysen som ble lagt til grunn ved innføringen av nusinersen til voksne med SMA (ID2020_031). Ekstra administrasjonskostnader for nusinersen ble tatt hensyn til i vurderingen. DMP mener det ikke er nødvendig med en ny metodevurdering

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: 1 innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ble plassert hos RHF-ene 1.10.2020.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningsprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningsprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet **(Må krysses av):**

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	
Leverandør:	
Navn:	
Stilling:	
Telefon:	
E-post:	
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	
Handelsnavn	
Generisk navn (virkestoff(er))	

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	
ATC-kode	
Administrasjonsform	
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	
<i>Henvis til publikasjoner</i>	

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsiering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	

<p>Prognose</p> <p><i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i></p>	
<p>Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen</p>	
<p>Pasientgrunnlag</p> <p><i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i></p> <p><i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i></p> <p><i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i></p>	

<p>7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?</p>	
<p>Er det eksisterende anbud på terapiområdet?</p>	
<p>Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?</p>	
<p>Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?</p>	

<p>8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier</p>			
	<p>Studie 1</p>	<p>Studie 2</p>	<p>Studie 3</p>
<p>Studie ID</p> <p><i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i></p>			
<p>Studietype og -design</p>			
<p>Formål</p>			
<p>Populasjon</p> <p><i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i></p>			

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>			
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>			
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>			
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>			
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>			

9 Igangsatte og planlagte studier

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden?

Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon

Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen

Type helseøkonomisk analyse

F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)

Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper.

Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.

Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt?

(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)

Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?

Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.

11 Aktuelt for FINOSE?

Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei)

Dersom nei, hvorfor ikke?

12 Andre relevante opplysninger <i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
<p>Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei</p> <p>Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?</p> <p><i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i></p>	
<p>Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)?</p> <p>Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering.</p> <p>Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/</p>	
<p>Andre relevante opplysninger?</p>	

Versjonslogg*

Dato	Hva
08.10.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

<p>Metode: ID2022__042: Risdiplam (Evrysdi) til behandling av voksne med SMA type 2 som ikke kan få behandling intratekalt med nusinersen. (subpopulasjon til ID2020_104)</p>	
<p>Spørsmål</p>	<p>Faglige innspill</p>
<p>Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?</p> <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<p>Spinraza er godkjent behandling for voksne med SMA type 2 og 3. Behandlingen gis som intratekalt injeksjon med 4 oppladingsdoser over 2 mnd., deretter hver 4. mnd. Spinraza er eneste behandling/komparator.</p>
<p>Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?</p> <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<p>-Ja. Spinraza er svært ressurskrevende behandling. Den gis ved spinalpunksjon og krever oftest innleggelse og stort sett alle pasienter må ha med ledsager. En stor andel av pasientene har skoliose og rotert ryggstøyle som gjør spinalpunksjon vanskelig og spinalpunksjon må da gjøres i røntgengjennomlysning. Dette gir ubeskyttet stråledose mot rygg/mageregionen til pasientene ved gjentatte behandlinger og er potensielt skadelig for pasientene. Metoden er ressurskrevende og krever tilstedeværelse av nevrolog, sykepleier, radiograf, radiolog/anestesilege. Kostnadene ved Spinrazabehandling er derfor store knyttet til innleggelsen og selve behandling i forhold til per oral behandling med risdiplam (Evrysdi) som pasienten tar hjemme. I tillegg til røntgenstråling kan gjentatte spinalpunksjoner gi økte bivirkninger. -Metoden vil bli brukt i stedet for Spinraza. Anmodningen er gjort i forhold til en subgruppe pasienter med SMA type 2 som ikke kan få Spinraza. Dette er en noe</p>

	<p>vanskelig gruppe å vurdere avgrensingen til, da man ved betydelig ressursbruk, for eksempel CT veiledet spinalpunksjon kan få tilgang til spinalkanalene hos de fleste pasienter. Dette vil imidlertid medføre betydelige kostnader og potensielle bivirkninger for pasientene som beskrevet ovenfor. Det er her også laget et kunstig skille mellom SMA type 2 og 3, da mange pasienter med type 3 også har en ryggstøyle hvor det er svært vanskelig med spinalpunksjon. Vi ønsker derfor at man ser på dette spørsmålet for en utvidet gruppe, dvs alle voksne pasienter med SMA 2 og 3 som har behov for røntgenveiledet gjennomlysning. Disse bør kunne få tilbud om per oral behandling med risdiplam. En kostnadsanalyse bør her inneholde alle elementene ovenfor.</p>
<p>Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<p>Risdiplam (Evrysdi) bør tilbys til alle voksne med SMA både type 2 og 3, evt bare de som har behov for røntgengjennomlysning for å få Spinraza.</p>
<p>Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?</p>	<p>Den totale kostnads/ressursbruken og ved Spinrazabehandling bør gjennomgås, spesielt hos pasienter som har behov for gjennomlysning. Mulig er per oral behandling billigere totalt sett. Potensiell fare med gjentatt røntgengjennomlysning over år mot rygg/abdomen bør veie med i vurderingen. Behandlingene (Spinraza og Evrysdi) er vurdert som likeverdige når det gjelder effekt.</p>

<p>For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?</p>	
---	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
UNN	Nevrologisk	Kjell Arne Arntzen, overlege i nevrologi og seksjonsoverlege Nevromuskulært kompetansesenter

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2024_042 Risdiplam (Evryrski) til behandling av voksne med SMA type 2 som ikke kan få behandling intratekalt med nusinersen. (subpopulasjon til ID2020_104)	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<p>-Per i dag Spinraza(Nusinersen , ID2020_031 Indikasjon II) etablert behandling for voksne med SMA 2 og 3. Gis intratekalt på sykehus hver 4.mnd etter 4 metningsdoser initialt.</p> <p>-Komparator vil være SPinraza som nå er standard behandling for gruppen</p>
<p>Plass i norsk klinisk praksis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<p>-Ja som klinikere ser vi behov for metoden som et behandlings alternativ for denne pasientgruppen. Etablert behandling med SPinraza er ressurskrevende pga administrasjonsformen som krever behandling på sykehus og involverer flere ressursgrupper der. De fleste pasientene har skoliose som del av sykdommen som gjør at det er behov for rtg veiledet spinalpunksjon. Et peroralt alternativ vil frigjøre disse ressursene til andre pasientgrupper. I tillegg vil det for pasienten lette belastningen de opplever rundt intratekal behandling. Behandlingen krever bla tid som går utover fx jobb, flere sykehusbesøk, for mange lang reisevei som krever ekstra fra støtteapparat. Se kommentarer vedr pasientpopulasjonen under.</p> <p>-Metoden vil bli brukt i stedet for Spinraza, men det vil være behov for å ha begge metoder tilgjengelig. I barnegruppen er begge metoder tilgjengelige og erfaringen derfra er at selv om flertallet ønsker en overgang til peroral behandling (Risdiplam),</p>

	<p>er det noen som ikke ønsker. For pasienter i fertil alder vil det også være begrensinger med bruk av Risdiplam pga påvirket fertilitet og reproduksjonstoksisitet.</p>
<p>Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<p>Aktuelle metode gjelder voksne med SMA2 som ikke kan få Spinraza. I anmodningsskjema angis et pasient tall på 10 + 3. Jeg er spørrende til hvordan dette tallet er kvalitetssikret da det ikke er realistisk ut fra klinisk perspektiv. Fagmiljøet inkl nasjonal faggruppe for SMA behandling har ikke bidratt til estimatet. Sannsynligvis består tallet over av noen ytterst få som ikke kan få SPinraza av medisinske årsaker, men også av pasienter som står på venteliste for oppstart og pasienter som er avventende/betenkte for behandlingsoppstart pga intratekal administrasjon.</p> <p>Fagmiljøet ser på den annen side absolutt behovet for en alternativ metode til Spinraza, men for en større del av del av den voksne SMA gruppen enn denne anmodningen gjelder. Se over</p>
<p>Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?</p>	<p>-Slik anmodningen er stilet nå «voksne med SMA2 som ikke kan få Spinraza» er det noe uklart hvilken gruppe dette gjelder; hva er kravet til å ikke få. Hvis man velger å ta ut enkelte undergrupper av pasientgruppen er det viktig at dette defineres tydelig, men et slikt skille kan også være utfordrende å sette uten at det medfører ulike behandlingsmuligheter innad i gruppen.</p> <p>Fx: Risdiplam har siden tilgjengelig for barngruppen (<18 år) siden 2022 og som angitt over er erfaringen herfra at mange ønsker overgang fra Spinraza til Risdiplam. Aldersgrensen her har satt et kunstig skille for denne gruppen. Det er en gruppe SMA pasienter som startet SPinraza som barn (<18 år) men som hadde blitt > 18 år da Risdiplam ble godkjent. Flere av disse har hatt et sterkt ønske om å skifte til Risdiplam noe som har blitt tilbudt til resten av barnepopulasjonen, men de ikke har ikke fått muligheten. Faglig sett er det også vanskelig å begrunne et slikt skille.</p>

	-Dialog med den Nasjonale faggruppen for SMA behandling anbefales
--	---

<p>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?</p>	
---	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo Universitets sykehus	Nevrologisk avd	Trine Haug Popperud, overlege

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2024_042: voksne SMA type 2_subgruppe (anmodning)	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?</p> <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spinraza er godkjent for oppstart hos voksne pasienter i denne gruppen som fyller oppstartskriterier. Intratekal behandling 6 ganger første år, 3 ganger per år videre. Behandling i røntgengjennomlysning for de fleste. - Spinraza er eneste aktuelle komparator. Viktig at samlede helseressurser som anvendes til Spinraza veies inn i kostnadsanalyse (nevrologer, nevrosykepleiere, radiologer, radiografer og infrastruktur, pasientreiser, ledsagere mm)
<p>Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?</p> <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - På grunn av den ressurskrevende administrasjonsformen for Spinraza og risiko for at andre pasientgrupper som trenger samme infrastruktur i poliklinikker og røntgenlab, er det ønskelig med flere behandlingsalternativer om det er bærekraftig. - Metoden vil bli brukt i stedet for Spinraza. Anmodningen er gjort for subgruppe av SMA2 som <u>ikke kan få Spinraza</u>, men denne subgruppen er dårlig definert. Tallene som er oppgitt mangler kvalitetssikring, og består trolig av pasienter som ikke kan få Spinraza, pasienter som er betenkt på å få administrert Spinraza, og pasienter som venter på Spinraza pga ressursknapphet mht til administrasjon i sykehus. Nasjonal faggruppe som følger all SMA-behandling (Spinraza og Evrysdi) for barn og voksne i Norge har ikke bidratt med disse tallene. Gruppen som teknisk ikke <u>kan</u> behandles med Spinraza er trolig svært liten, og fokuset bør være på å komme frem til en akseptabel avtale for

	<p>Evrysdi for SMA 2 og 3 som et likeverdig alternativ, for samvalg med pasienten der en veier fordeler og ulemper. Evrysdi vil være mindre aktuell for pasienter i fertil alder/med barneønske, pga reproduksjonsmedisinske bekymringer. Det er i hvert fall en gruppe som fortsatt kan ønske Spinraza</p>
<p>Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<p>Se over. Pasientpopulasjonen som er anslått i denne anmodningen fremstår ikke realistisk. Samtidig er det en større gruppe pasienter som trenger et alternativ til Spinraza. Erfaringen fra ungdomsmedisin, der bytte av behandling er lov, tilsier at mange, men ikke alle, ønsker å bytte til Evrysdi.</p>
<p>Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?</p>	<p>Viktig at Bestillerforum informeres om at pasienttallet for denne pasientgruppen ikke er kvalitetssikret, og vurderes som urealistisk. Tilrår dialog med Nasjonal faggruppe for SMA-behandling.</p>

<p>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?</p>	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssykehus	Nevrologisk	Petter Schandl Sanaker. Overlege, avdelingsjef.

Saksnummer 146-24 Oppsummering fra sekretariatet

ID2024_043 Marstacimab som rutineprofylakse av blødningsepisoder hos pasienter fra 12 års alder med alvorlig hemofili A uten inhibitorer eller moderat/alvorlig hemofili B uten inhibitorer (anmodning).

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er leverandøren som søker om markedsføringstillatelse (MT): Pfizer AS.
- Anmodningen gjelder et nytt virkestoff: Marstacimab.
- Administrasjonsform: Subkutan injeksjon.
- Leverandør er ikke kjent med at andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon.
- Dagens behandling: Profylaktisk substitusjonsbehandling med faktorkonsentrat: Infusjon av manglende faktor (FVIII for hemofili A pasienter, og FIX for hemofili B pasienter). De fleste pasienter får nå faktorkonsentrat med forlenget halveringstid med infusjonshyppighet ca. 1/uke-1/14 dager (varierer mellom pasienter).
- Pasientgrunnlag: leverandør estimerer at pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon til å være henholdsvis ca. 140 pasienter med alvorlig hemofili A uten inhibitorer over 12 år og 50 pasienter med moderat-alvorlig hemofili B uten antistoffer over 12 år.
- Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen: 1. linje.
- Det er eksisterende tilbud på terapiområdet.
- Forventet tidspunkt for CHMP positive opinion i EMA: September 2024.
- Forventet tidspunkt for MT i Norge: November 2024
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter: Des 2024.
- Type helseøkonomisk analyse: Leverandør foreslår kostnad per QALY analyse ettersom dette er en ny virkningsmekanisme som ikke har blitt innført tidligere.
-

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- De overordnede behandlingsmålene ved hemofili er fravær av blødninger og god leddhelse. Med moderne profylaktisk behandling startet i småbarnsalder, er det beskrevet at dagens unge menn i Norge og Norden med alvorlig hemofili er friske og at de har ingen eller minimale konsekvenser av blødninger.
- Det er tilbud i regi av Sykehusinnkjøp for blodkoagulasjonsfaktorer.
- Marstacimab er en ny behandling for hemofili A og B med ukentlig administrasjon. Behandlingen har en annen virkningsmekanisme enn rekombinant faktorerstatning som norske pasienter (uten antistoffer) med moderat-alvorlig hemofili mottar per i dag.
- Vurdering fra DMP: Effekten på blødningskontroll med dagens standardbehandling i Norge er svært god og dagens unge menn med alvorlig og moderat hemofili beskrives som friske med hensyn på at de opplever ingen eller minimale konsekvenser av blødninger. Nordiske og internasjonale retningslinjer anbefaler individuell oppfølging og dosejustering av rekombinant

faktorbehandling til fullskala profylakse med formål om å oppnå blødningskontroll. DMP vurderer at det er relevant med en vurdering av hvorvidt marstacimab har en sammenlignbar effekt på blødningskontroll i forhold til individualisert behandling i norsk klinisk praksis, samt en vurdering av hvordan legemiddelet vil doseres i praksis. Det er også behov for å avklare hvordan behandling med marstacimab vil plasseres i forhold til annen behandling for hemofili A og B i Norge. DMP vurderer at det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering uten kostnad-nytte-analyse.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ble plassert hos RHF-ene 1.03.2024.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningsprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningsprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**):

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	
Leverandør:	
Navn:	
Stilling:	
Telefon:	
E-post:	
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	
Handelsnavn	
Generisk navn (virkestoff(er))	

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	
ATC-kode	
Administrasjonsform	
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	.

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	
<i>Henvis til publikasjoner</i>	

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsiering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	

Prognose <i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i>	
Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen	
Pasientgrunnlag <i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i> <i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i> <i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i>	

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?	
Er det eksisterende anbud på terapiområdet?	
Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?	
Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?	

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>			
Studietype og -design			
Formål			
Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>			

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>			
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>			
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>			
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>			
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>			

9 Igangsatte og planlagte studier

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden?

Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon

Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen

Type helseøkonomisk analyse

F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)

Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper.

Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.

Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt?

(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)

Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?

Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.

11 Aktuelt for FINOSE?

Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei)

Dersom nei, hvorfor ikke?

12 Andre relevante opplysninger <i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
<p>Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei</p> <p>Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?</p> <p><i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i></p>	
<p>Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)?</p> <p>Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering.</p> <p>Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/</p>	
<p>Andre relevante opplysninger?</p>	

	(N=83) som mottok RP, sammenlignet med 5,08 (3,40-6,77) hos pasienter som mottok marstacimab. Forskjellen var ikke statistisk signifikant (2).
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	<p>Effekten på blødningskontroll med dagens standardbehandling i Norge er svært god og dagens unge menn med alvorlig og moderat hemofili beskrives som friske med hensyn på at de opplever ingen eller minimale konsekvenser av blødninger.</p> <p>Nordiske og internasjonale retningslinjer anbefaler individuell oppfølging og dosejustering av rekombinant faktorbehandling til fullskala profylakse med formål om å oppnå blødningskontroll (4, 5).</p> <p>DMP vurderer at fullskala rutineprofylakse (RP) er relevant komparator for pasienter med moderat til alvorlig hemofili slik som beskrevet i nordiske retningslinjer. Pasientene som mottok RP i BASIS-studien har en høyere ABR enn hva som er beskrevet for pasientene i norsk klinisk praksis. Etter bytte fra RP fremstår også gjennomsnittlig ABR gjennom 12 måneders oppfølging ved behandling med marstacimab i studien som høy. Det er relevant å se nærmere på resultatene ved ulike doser marstacimab innenfor det som eventuelt blir markedsført bruk.</p> <p>DMP vurderer at det er relevant med en vurdering av hvorvidt marstacimab har en sammenlignbar effekt på blødningskontroll i forhold til individualisert behandling i norsk klinisk praksis, samt en vurdering av hvordan legemiddelet vil doseres i praksis. Det er også behov for å avklare hvordan behandling med marstacimab vil plasseres i forhold til annen behandling for hemofili A og B i Norge.</p>
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP vurderer at det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering uten kostnad-nytte-analyse.

Kilder:

- 1: Anmodningsskjema fra leverandør ID2024_043
- 2: [Efficacy and Safety of the Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor Marstacimab in Participants with Severe Hemophilia without Inhibitors: Results from the Phase 3 Basis Trial | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](#)
- 3: [Study Details | Study of the Efficacy and Safety PF-06741086 in Adult and Teenage Participants With Severe Hemophilia A or Moderately Severe to Severe Hemophilia B | ClinicalTrials.gov](#)
- 4: [Nordic Hemophilia Council Hemophilia Guidelines \(nordhemophilia.org\)](#)
- 5: [WF Treatment Guidelines 3ed ENG \(wfh.org\)](#)
- 6: [INNSTILLING // \(sykehusinnkjop.no\)](#)

Versjonslogg*

Dato	Hva
08.10.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP
<p>*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.</p>	

Saksnummer 147-24 Oppsummering fra sekretariatet

ID2024_044 Ivakaftor (Kalydeco) som monoterapi til barn 1-4 måneder (fra 3 kg) med cystisk fibrose, som har en av følgende mutasjoner i CFTR-genet: R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R (anmodning).

Informasjon om tidligere saksbehandling av legemidlet:

- Ivakaftor (Kalydeco) er tidligere metodevurdert og besluttet innført til behandling av barn over 5 kg, og voksne med cystisk fibrose, [ID2018_110](#).

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er leverandøren som har markedsføringstillatelse (MT): Vertex Pharmaceuticals.
- Anmodningen gjelder en aldersutvidelse til å omfatte barn i alderen 1-4 måneder (fra 3 kg).
- Administrasjonsform: Granulat i dosepose.
- Forventet tidspunkt for CHMP positive opinion i EMA: April 2024
- Forventet tidspunkt for MT i Norge: Mai 2024
- Diagnostikk: Cystisk fibrose er inkludert i nyfødtscreeningen i Norge.
- Pasientgrunnlag: Leverandør forventer at det fødes et barn eller færre med disse mutasjonene per år.
- Type helseøkonomisk analyse: Leverandør foreslår et prisnotat.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter:

- Ikke utarbeidet egnethetsvurdering her da det gjelder en liten aldersutvidelse.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill.
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ble plassert hos RHF-ene 1.02.2019.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**):

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	
Leverandør:	
Navn:	
Stilling:	
Telefon:	
E-post:	
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	
Handelsnavn	
Generisk navn (virkestoff(er))	

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	
ATC-kode	
Administrasjonsform	
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	
<i>Henvis til publikasjoner</i>	

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsiering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	

<p>Prognose</p> <p><i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i></p>	
<p>Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen</p>	
<p>Pasientgrunnlag</p> <p><i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i></p> <p><i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i></p> <p><i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i></p>	

<p>7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?</p>	
<p>Er det eksisterende anbud på terapiområdet?</p>	
<p>Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?</p>	
<p>Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?</p>	

<p>8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier</p>			
	<p>Studie 1</p>	<p>Studie 2</p>	<p>Studie 3</p>
<p>Studie ID</p> <p><i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i></p>			
<p>Studietype og -design</p>			
<p>Formål</p>			
<p>Populasjon</p> <p><i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i></p>			

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>			
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>			
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>			
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>			
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>			

9 Igangsatte og planlagte studier

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden?

Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon

Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen

Type helseøkonomisk analyse

F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)

Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper.

Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.

Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt?

(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)

Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?

Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.

11 Aktuelt for FINOSE?

Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei)

Dersom nei, hvorfor ikke?

12 Andre relevante opplysninger

Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.

Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei

Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?

(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)

Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)?

Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering.

Informasjon og skjema:

<https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/>

Andre relevante opplysninger?

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

<p>Metode: ID2024_044 Ivakaftor (Kalydeco) som monoterapi til barn 1-4 måneder (fra 3 kg) med cystisk fibrose, som har en av følgende mutasjoner i CFTR-genet: R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R</p>	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<p>Barn med cystisk fibrose (CF) får som regel diagnosen ved nyfødtscreening, ca. ved 3 ukers alder. Behandling mellom 1-4 mnd i dag vil være salttilskudd, multivitaminer, inhalert saltvann og pankreaszymer. Dette er etablert standard behandling og er da nærmest å være komparator.</p>
<p>Plass i norsk klinisk praksis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<p>CF er en progressiv multiorgansykdom. Kliniske studier på effekten av Kalydeco er gjort på eldre barn og voksne. Det er vist god effekt på lungefunksjon og vekt. Man forventer at Kalydeco kan bidra til å stabilisere vekt og bedre ernæringsstatus hos barn mellom 1-4 mnd. Dette kan gi redusert behov for salt, multivitaminer og pankreaszymer. Teoretisk sett kan man anta at tidlig behandling med Kalydeco kan gjenopprette barnas eksokrine pankreasfunksjon ved oppstart i tidlig spedbarnsalder. Dermed kan man unngå livslang behandling med pankreaszymer.</p>
<p>Pasientpopulasjonen i Norge</p> <p>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<p>Det er ca 400 pasienter med CF i Norge. Av disse bruker bare 7 stk Kalydeco i monoterapi. Kalydeco er begrenset til de pasienten som har en av de nevnte mutasjonene over, men som ikke har F508-mutasjonen (Da kan de få Kalydeco i kombinasjon med Kaftrio i stedet (mer effektiv behandling)</p>

	I løpet av en 10-års periode forventes det derfor bare mellom 1-2 spedbarn som vil være aktuelle for monoterapi med Kalydeco.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Når man har nyfødtscreening for CF så synes det fornuftig å kunne ta i bruk effektiv behandling så fort diagnosen er stilt.

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
---	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo Universitetssykehus	Avd. for sjeldne diagnoser	Egil Bakkeheim, seksjonsleder/overlege

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2024:044: Ivakaftor granulat i dosepose for barn 1-4 mnd.	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ</p> <p>- Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag?</p> <p>- Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?</p> <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<p>Dagens standard behandling består av lungedrenasje (inhalasjoner, øvelser for slimobilisering), pancreasenzymstatning, vitamintilskudd og salttilskudd (barn < 1 år) og evt antibiotikakurer ved behov. Det finnes i dag ikke årsakskorrigerende behandling til barn med cystisk fibrose (CF) som er under 4 mnd. Ved en metodevurdering kan svetteklorid, barnet vekst (kroppsvekt), tilfeller med væske og elektrolytt-forstyrrelse, og forekomst/type bakterier i larynxaspirat brukes for å vurdere kortsiktig effekt. Langsiktig effekt kan være vekst/vekt, lungefunksjon og overlevelse</p>
<p>Plass i norsk klinisk praksis</p> <p>-Er det klinisk behov for metoden?</p> <p>-Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?</p> <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<p>Det er behov for målrettet årsaks-korrigerende behandling av CF fra ung alder fordi man ser for seg at langtidsprognosen mtp lungefunksjon og overlevelse da vil bedres. Barn med CF kan i alderen 1-4 mnd kan bli syke med meconium-ileus eller få væske og elektrolyttforstyrrelser, men de fleste spedbarna er vanligvis relativt friske i alderen 1-4 mnd. Den nye metoden vil komme som tillegg til annen standard behandling, evt at standard behandling kan nedjusteres noe.</p>
<p>Pasientpopulasjonen i Norge</p> <p>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<p>For monoterapi med ivakaftor vil det være svært få nyfødte pasienter pr år som er aktuell for behandlingen i denne aldersgruppen (anført 0-1 pas/år i søknaden). Dersom også ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor godkjennes for aldersgruppen 1-4 mnd på et tidspunkt, vil aktuelle kandidater for behandling øke.</p>
<p>Andre forhold</p> <p>-Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?</p>	

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)	
---	--

-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssjukehus	Barne og ungdomsklinikken	Mette Engan, overlege

Saksnummer 148-24 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2024_046 Dupilumab (Dupixent) til voksne som tilleggsvedlikeholdsbehandling ved ukontrollert kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) karakterisert ved forhøyede eosinofiler i blodet på en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid (ICS), en langtidsvirkende beta2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA), eller på en kombinasjon av en LABA og en LAMA hvis ICS ikke er passende.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er leverandøren som innehar markedsføringstillatelse (MT): Sanofi.
- Legemidlet er vurdert i Nye metoder til en rekke indikasjoner tidligere.
- Dagens behandling: Medikamentell behandling med langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA) og/eller langtidsvirkende beta-2 agonist (LABA). For pasienter med utilstrekkelig effekt av kombinert LAMA/LABA behandling, alvorlig luftveisobstruksjon, gjentatte eksaserbasjoner og eosinofili, kan inhalasjonssteroider (ICS) forskrives.
- Plass i behandlingsalgoritmen: Kommer i tillegg til trippelbehandling (LAMA/LABA/ICS).
- Tidspunkt for CHMP positive opinion i EMA: 30.05.2024
- Tidspunkt for MT i Norge: Juni 2024.
- Leverandør vurderer at legemidlet kan være aktuelt for utredning i det nordiske samarbeidet JNHB.
- Type helseøkonomisk analyse: Leverandør forventer en kostnadseffektivitetsanalyse.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter: Q4 2024.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Markedsføringstillatelse (MT) for indikasjonen ble innvilget 28.06.2024.
- Det foreligger randomiserte studier av relevant pasientpopulasjon med komparator i tråd med klinisk praksis.
- Anbefaling: DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse).

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill.
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk forening for lungemedisin: 1 innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Utenfor scope for nasjonal retningslinje for diagnostikk og behandling av kols.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene 1.2.2018 på bakgrunn av daværende indikasjoner

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningsprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningsprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet **(Må krysses av):**

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	
Leverandør:	
Navn:	
Stilling:	
Telefon:	
E-post:	
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	
Handelsnavn	
Generisk navn (virkestoff(er))	

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	
ATC-kode	
Administrasjonsform	
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	
<i>Henvis til publikasjoner</i>	

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsiering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	

<p>Prognose</p> <p><i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i></p>	
<p>Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen</p>	
<p>Pasientgrunnlag</p> <p><i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i></p> <p><i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i></p> <p><i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i></p>	

<p>7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?</p>	
<p>Er det eksisterende anbud på terapiområdet?</p>	
<p>Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?</p>	
<p>Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?</p>	

<p>8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier</p>			
	<p>Studie 1</p>	<p>Studie 2</p>	<p>Studie 3</p>
<p>Studie ID</p> <p><i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i></p>			
<p>Studietype og -design</p>			
<p>Formål</p>			
<p>Populasjon</p> <p><i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i></p>			

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>			
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>			
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>			
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>			
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>			

9 Igangsatte og planlagte studier

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden?

Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon

Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen

Type helseøkonomisk analyse

F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)

Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper.

Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.

Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt?

(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)

Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?

Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.

11 Aktuelt for FINOSE?

Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei)

Dersom nei, hvorfor ikke?

12 Andre relevante opplysninger <i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
<p>Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei</p> <p>Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?</p> <p><i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i></p>	
<p>Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)?</p> <p>Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering.</p> <p>Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/</p>	
<p>Andre relevante opplysninger?</p>	

	<p>pasienter med FeNO \geq 20 ppb, eosinofilnivå $>$ 500 celler/μl og \geq 3 årlige kolsforverringar som relevante subgruppeanalyser.</p> <p>Det anslås at 6 % av befolkningen over 40 år har kols², men de fleste har milde symptomer. Hvor mange som er aktuelle for behandling med dupilumab er usikkert.</p>
Preliminær PICO³	<p>P: I tråd med endelig godkjent indikasjon</p> <p>I: Dupilumab i kombinasjon med LABA+LAMA+/-ICS</p> <p>C: Dagens standardbehandling, dvs. LABA+LAMA+/-ICS, i tråd med nasjonal kols-retningslinje.</p> <p>O: Årlige kols-forverringar, FEV₁, helserelatert livskvalitet, ressursbruk</p>
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Det foreligger randomiserte studier av relevant pasientpopulasjon med komparator i tråd med klinisk praksis.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse).

Versjonslogg*

Dato	Hva
08.10.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP
<p>*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.</p>	

² Kronisk obstruktiv lungesykdom i Norge. Folkehelse rapporten. Folkehelseinstituttet. ([lenke](#))

³ Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

<p>Metode: ID2024_046: <i>Dupilumab (Dupixent) til voksne som tilleggsvedlikeholdsbehandling ved ukontrollert kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) karakterisert ved forhøyede eosinofiler i blodet på en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid (ICS), en langtidsvirkende beta2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA), eller på en kombinasjon av en LABA og en LAMA hvis ICS ikke er passende</i></p>	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?</p> <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<p>Etablert behandling: Trippelinhalasjon (ICS+LAMA+LABA). Tillegg av roflumilast, azitromycin eller po. kortikosteroider er begrenset i klinisk praksis pga. uheldig bivirkningsprofil.</p>
<p>Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?</p> <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<p>Anses være en plass for Dupilumab i behandling av eosinofil KOLS med hyppige forverrelser. Som ved astma vil det trolig kunne erstatte kronisk bruk av po. steroider med en vesentlig bedre bivirkningsprofil.</p>
<p>Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<p>KOLS er svært vanlig (150.000?), men kun en mindre subgruppe har eosinofili med hyppige forverrelser.</p>
<p>Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?</p>	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo Universitetssykehus,	Lungemedisin Ullevål	Annette Kristiansen, Overlege PhD

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2024_046 Dupilumab (Dupixent) til KOLS.	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<p>Konvensjonell KOLS behandling med bronkodilatatorer, i tillegg inhalerte kortikosteroider hos pas. med eosinofili eller hyppige eksaserbasjoner. PO kortikosteroider ved eksaserbasjon. Disse bør være komparator (trippelbeh ICS/LABA/LAMA)</p>
<p>Plass i norsk klinisk praksis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<p>Ja, til subgruppe av KOLS pasienter med type 2 høy inflammasjonsprofil. Dette kommer i tillegg til konvensjonell behandling, men vil kunne spare systemisk kortikosteroidbeh.</p>
<p>Pasientpopulasjonen i Norge</p> <p>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<p>Vil tro at behandlingen er aktuell for 2-3% av KOLS pasientene, anslagsvis. Så ca. 7500 pas. i Norge</p>
<p>Andre forhold</p> <p>-Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?</p>	<p>Klinisk er det utfordrende å skille en pasient med kronisk alvorlig astma fra KOLS, begge grupper har kronisk obstruksjon spirometrisk. Metoden her vil kunne fange en del pasienter med kronisk astma som er feilklassifisert.</p>
<p>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)</p> <p>-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?</p>	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Lungeavdelingen	Sverre Lehmann, Avdelingsdirektør, lungespesialist

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2024_046: Tittel Dupilumab ved kols	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Røykeslutt, rehabilitering, LAMA, LAMA/LABA, LAMA/LABA/ICS. - komparator: placebo + full øvrig behandling.
<p>Plass i norsk klinisk praksis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - på riktig indikasjon, ja; for pasienter med med hyppige alvorlige forverringer vil en 30% reduksjon i raten være viktig - i tillegg til dagens behandling <p>Vil dreie seg om et lite antall pasienter med moderat/alvorlig kols + hyppige forverringer + kronisk bronkitt + type 2 inflammasjon, uten samtidig astma, når man kan dokumentere at man har gitt optimal øvrig behandling, inkludert rehabilitering/fysioterapi.</p>
<p>Pasientpopulasjonen i Norge</p> <p>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<p>Ukjent størrelse, men vil være lavt antall og utfordrende å identifisere de riktige pasientene (overlapp med astma). Det vil dreie seg om langt mindre enn 1% av pasientene.</p>
<p>Andre forhold</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med? 	<p>Den største usikkerheten er etter min mening knyttet til hvorvidt man har klart å ekskludere astma i effektstudiene.</p>
<p>For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr? 	

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk forening for lungemedisin	Rune Nielsen, overlege lungeavdelingen, Haukeland Universitetssjukehus; 1. amanuensis, Klinisk institutt 2, UiB

Saksnummer 149-24 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2024_045 Donanemab (Kisunla) for å bremse sykdomsprogresjonen hos voksne med Alzheimers sykdom (AD) med bevis på amyloid beta-patologi og enten mild kognitiv svikt på grunn av AD eller mild AD-demens.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er leverandøren som søker om markedsføringstillatelse (MT): Eli Lilly.
- Anmodningen gjelder et nytt virkestoff: Donanemab.
- Leverandør viser til ID2023_073 Lecanemab er behandlet i Nye metoder for en lignende indikasjon.
- Dagens behandling: Det er i dag ingen kurerende behandling for Alzheimers sykdom, dagens behandling er rettet mot å lette symptomer.
- Pasientgrunnlag: Det er ukjent hvor mange pasienter som er aktuelle for behandling med donanemab.
- Metoden vil kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør. Leverandør forventer at det vil bli anbefalt å bekrefte amyloid beta-patologi med en validert test.
- Forventet tidspunkt for CHMP positive opinion i EMA: Januar 2025.
- Forventet tidspunkt for MT i EU: Februar 2025.
- Leverandør vurderer at legemidlet ikke er egnet for vurdering i det nordiske HTA-samarbeidet JNHB.
- Type helseøkonomisk analyse: Leverandør forventer en kostnad-nytte-analyse.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter: Q1 2025.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet.

Egnehetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Det er ukjent hvor mange norske pasienter som har mild kognitiv svikt med amyloid plakk, men antallet vil være betydelig.
- Start- og stoppkriterier for å avgrense og definere aktuell pasientgruppe for behandling med donanemab kan bli viktig. Det er avgjørende å få et godt estimat på størrelsen av pasientpopulasjonen.
- En eventuell innføring av donanemab vil kreve store ressurser og økt kapasitet i helsetjenesten til diagnostisering (bekrefte amyloid patologi ved i første omgang CSF eller PET), administrering av legemiddel (intravenøs infusjon hver fjerde uke) og monitorering (regelmessig MRI pga. risiko for hjerneblødning og hevelse i hjernen). Dette vil ikke fullt ut bli belyst i en metodevurdering.
- Anbefaling: DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) i det nordiske HTA-samarbeidet JNHB.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: 1 innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill.
- Helse Vest RHF: 2 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk forening for geriatri: 1 innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene 1.11.2023

Nye metoder - Request for assessment of medicinal product

To request an assessment of a new medicinal product or a new indication for an existing medicinal product through Nye metoder, health technology developers should complete this form. By submitting a request for assessment, the developer signals that it plans to submit documentation for such an assessment.

Please send the completed form to Nye metoder by e-mail: nyemetoder@helse-sorost.no.

A request for assessment may not be submitted prior to day 120 of the European Medicines Agency (EMA) marketing authorisation assessment process for new medicinal products under regular approval procedure, or prior to day 1 for variation/extension assessments and for medicinal products under accelerated assessment.

This form must be completed in its entirety. Nye metoder will plan the assessment process based on the information provided in the request form.

At the time of request for assessment, the health technology developer must have a plan for when it intends to submit documentation for assessment.

Information about Nye metoder can be found online (nyemetoder.no). Please contact Sekretariatet for Nye metoder if you have any questions.

Please note: The form will be published in its entirety.

The submitter is aware that the form will be published in its entirety (**tick**):

1 Contact information	
Date	
Health technology developer	
Name	
Position	
Telephone	
E-mail	
External representation Name/Organization Phone/E-mail	
<i>PLEASE NOTE: For external representation, please attach an authorisation/power of attorney</i>	

2 Medicinal product overview

Does the request concern a new active substance?	
Trade name	
Generic name	
Marketing authorisation in Norway	
ATC code	
Mode of administration	
Pharmacotherapeutic group and mechanism of action <i>Briefly describe</i>	
Expected indication relevant to the request <i>Expected indication must be written in Norwegian</i>	

3 Assessment history

Has the medicinal product previously been assessed by Nye metoder for other indications? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	
Are you aware of other medicinal products assessed by Nye metoder for the same indication? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	

4 Expected timeline

Procedure number for the marketing authorisation assessment in EMA	
Expected date (month/year) of CHMP positive opinion	
Expected date (month/year) of marketing authorisation in Norway	
Expected date (quarter/year) for submission of documentation to Norwegian Medicines Agency <i>Dates must be stated</i>	

5 Diagnostics and resource use

Fill inn where relevant

Will the new method require diagnostic testing for biomarker analysis?	
Which biomarker(s) are relevant and which publications describe this? <i>Please refer to publications</i>	
Do you know whether diagnostics can be performed by the public health service or whether it must be performed by an external supplier?	
Will introduction of the new method require establishment of other/new infrastructure? <i>For example, custom analysis machine, digital pathology/ AI-based analysis, proteomics, functional tests etc.?</i>	
Pre-analytical requirements <i>For example, biopsies, other sampling, sample processing etc. are required.</i>	

<p>Test execution: is there a need to establish one specific test or is a biomarker already established in the health service (e.g. in gene panels)?</p>	
<p>Description of reading of results including data analysis program if necessary.</p>	
<p>Which patient groups need to be tested, and what is the expected proportion of findings that provide treatment options?</p>	

6 Description of the disease and current treatments

<p>Description of the disease <i>Brief description of the pathophysiology and clinical presentation/symptoms, possibly including references</i></p>	
<p>Therapeutic area <i>Specify which field best describes the method</i></p>	
<p>Cancer <i>If the method applies to the medical field of cancer, specify which type of cancer is relevant</i></p>	
<p>Current treatment <i>Current standard treatment in Norway, including references</i></p>	

<p>Prognosis</p> <p><i>Describe the prognosis with current treatment options, including references</i></p>	
<p>The new medicinal product's placement in the treatment algorithm</p>	
<p>Patient population</p> <p><i>Description, incidence and prevalence of the patient population covered by the relevant indication* in Norway, including references.</i></p> <p><i>Number of Norwegian patients assumed to be relevant for new method</i></p> <p><i>* The entire patient group covered by the indication in question is to be described</i></p>	

7 Comparability to other medicinal products and inclusion in tender

<p>Are there existing procurements or tenders in the therapeutic area?</p>	
<p>Are there other medicinal products with a similar mechanism of action and/or similar effect (for the same indication)?</p>	
<p>Does the supplier consider the medicinal product to be comparable to other medicinal products?</p>	

8 Relevant clinical trials (pivotal trial(s) and clinical studies relevant for establishing relative efficacy)			
	Study 1	Study 2	Study 3
Study ID <i>Study name, NCT number, hyperlink</i>			
Study type and design			
Objective			
Population <i>Important inclusion and exclusion criteria</i>			
Intervention (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Comparator (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Endpoints <i>Primary, secondary and exploratory endpoints, including definition, measurement method and, if applicable, time of measurement</i>			
Relevant subgroup analyses <i>Description of any relevant subgroup analyses</i>			

	Study 1	Study 2	Study 3
<p>Follow up time</p> <p><i>If the study is ongoing, indicate the follow-up time for the data expected to be available for assessment by the Norwegian Medicines Agency as well as the expected/planned total follow-up time for the study</i></p>			
<p>Time perspective results</p> <p><i>Ongoing or completed study? Available and future data cut-offs</i></p>			
<p>Publications</p> <p><i>Title, author, journal, year. Expected date of publication</i></p>			

9 Ongoing and planned studies

<p>Are there ongoing or planned studies for the medicinal product within the same indication that may provide further information in the future?</p> <p><i>If yes, state the expected time perspective for data availability</i></p>	
<p>Are there ongoing or planned studies for the medicinal product for other indications?</p>	

10 Expected health economic documentation*Enter information about the expected health economic analysis*

Type of health economic analysis

*E.g. cost-per-QALY analysis or cost minimisation analysis**(Justify the proposal)*

The patient population on which the health economic analysis is based, including any subgroups.

The main analysis (base case) shall include the entire patient population covered by the indication sought.

What type of documentation will form the basis for estimating relative efficacy?

(Direct or indirect evidence)

What type of documentation will form the basis for health-related quality of life data?

Expected pharmaceutical budget impact per year, in the 5-year period following a potential approval

11 Suitable for FINOSE?

Can the method be appropriate for assessment through FINOSE (yes/no)

If no, why not?

12 Other relevant information

Disclose other aspects that Nye metoder should be aware of.

Have you been in contact with clinicians at Norwegian health trusts about this medicinal product/ indication? Yes/no

If so, who have you been in contact with and what have been their contribution?

(Relevant information in connection with the recruitment of experts in the field at Nye metoder)

Are there specific circumstances related to the medicinal product implying that a plain discount may not be appropriate for fulfilment of the priority criteria (yes/no)?

If yes, a separate form must be completed and sent nyelegemidler@sykehusinnkjop.no at the same time as documentation is sent to the Norwegian Medicines Agency for a health technology assessment.

Information and form:

<https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/>

Any other relevant information?

	(intravenøs infusjon hver fjerde uke) og monitorering (regelmessig MRI pga. risiko for hjerneblødning og hevelse i hjernen). Dette vil ikke fullt ut bli belyst i en metodevurdering av aktuelt legemiddel.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) i det nordiske HTA-samarbeidet JNHB.

Referanser:

1. [Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial | Dementia and Cognitive Impairment | JAMA | JAMA Network](#)
2. [Demens - FHI](#)
3. [Om demens - Helsedirektoratet](#)
4. [The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint - PMC \(nih.gov\)](#)
5. [Alzheimers sykdom – diagnostikk og behandling | Tidsskrift for Den norske legeforening \(tidsskriftet.no\)](#)
6. [Demens - Helsedirektoratet](#)

Versjonslogg*	
Dato	Hva
08.10.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP
*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2022_xxx: Donanemab mot Alzheimers sykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<p>I dag finnes det bare symptomatisk behandling med kolinesterasehemmere og NMDA-reseptor-antagonist. Effekten av disse legemidlene er liten, noen ganger moderat. Det finnes ikke kurativ eller sykdomsmodifiserende behandling som er godkjent i Europa (med unntak av Storbritannia). I USA er både lekanemab og donanemab godkjent.</p>
<p>Plass i norsk klinisk praksis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<p>Det er klinisk behov for behandling som kan påvirke sykdomsforløpet ved Alzheimers sykdom. Sannsynligvis vil denne medisinen brukes sammen med dagens behandling.</p>
<p>Pasientpopulasjonen i Norge</p> <p>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<p>I Norge har vi omtrent 100.000 personer som lever med demens og av dem har anslagsvis 60% Alzheimers sykdom. Hvor mange av dem som har mild demens er uklart, men det kan dreie seg om kanskje 20.000 personer. I tillegg kommer et ukjent antall personer som har mild kognitiv svikt pga. Alzheimers sykdom. Antagelig er dette tallet minst like høyt som antallet som har mild demens pga. Alzheimers sykdom.</p>
<p>Andre forhold</p> <p>-Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?</p>	<p>Legemiddelets virkning er at det fjerner amyloide plakk. Det er ikke kurativ behandling. Behandlingen påvirker sykdomsforløpet slik at den kliniske forverringen går litt langsommere i gruppa som har fått legemiddelet i forhold til gruppa</p>

	<p>som fikk placebo. I løpet av 18 måneder har dette gitt en forskjell som er statistisk signifikant, men det er diskutabelt hvor stor betydning denne forskjellen utgjør i hverdagen for pasient og pårørende. Foreløpig har en ikke studier på effekt over lengre tid, om gruppeforskjellene skulle vise seg å bli større over tid er det mulig at legemiddelet kan gi mer betydningsfulle effekter på sikt. Behandlingen gir hyppig bivirkninger i form av hjerneblødninger og hjerneødem, av alle alvorlighetsgrader fra asymptomatiske til svært alvorlige. Det har vært dødsfall av hjerneblødning i studien. Bivirkningsprofilen medfører hyppige MR-undersøkelser mens behandlingen pågår.</p>
--	--

<p>For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?</p>	
---	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
St.Olavs hospital	Medisinsk klinikk, Avdeling for geriatri	Stina Aam, overlege ph.d. Rannveig Eldholm, overlege ph.d. Ingrid Wiig, Avdelingsjef

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2024_045 Donanemab (Kisunla) for å bremse sykdomsprogresjonen hos voksne med Alzheimers sykdom (AD) med bevis på amyloid beta-patologi og enten mild kognitiv svikt på grunn av AD eller mild AD-demens	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Acetylkolinesterasehemmer (Aricept/Donesipil) eller Acetyl- og butyrylkolinesterasehemmer (Exelon) eller NMDA-reseptorantagonist (Ebixa/Memantin)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er behov for nyere behandling selv om det vil være pasienter som også fortsetter med tablettbehandling som notert over. Ny behandling menes å redusere nedbrytningsproduktene og derfor bedre nevronal funksjon.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	For de yngre, < 65 år ved debut så kommer de oftest til vurdering i fasen lett til moderat kognitiv svikt, og de trenger beh.effekt
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
---	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Drammen sykehus	Nevrologisk avd.	Merete Undeland, overlege

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

<p>Metode: ID2024_045 Donanemab (Kisunla) for å bremse sykdomsprogressjonen hos voksne med Alzheimers sykdom (AD) med bevis på amyloid beta-patologi og enten mild kognitiv svikt på grunn av AD eller mild AD-demens.</p>	
<p>Spørsmål</p>	<p>Faglige innspill</p>
<p>Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?</p> <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.-</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kolinesterasehemmere (KEH) og memantin er eneste etablerte midler til kun <u>symptomatisk</u> behandling ved Alzheimers demens (AD). Disse har blitt brukt i 28 år. - Tilgjengelige medisiner (KEH/memantin) har ingen sykdomsmodifiserende effekt og har relativ svak og tidsbegrenset effekt. - Nåværende midler omfatter ikke pasienter i forstadier der en tidlig intervensjon kunne hjulpet mest effektivt.
<p>Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?</p> <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Det er på tide og et stort behov for implementering av mer moderne midler med en unik virkningsmekanisme. - Donanemab vil utvide behandlingsrepertoaret hos pasienter i tidligere stadier av AD og MCI med perspektiver for utsettelse av invalidisering. - Donanemab virker som noe bedre alternativt enn tidligere negativt vurdert adecanumab og lecanemab. Donanemab har ifølge studier noe bedre effekt og mindre bivirkninger. <p>Vi vet ikke enda hvor sentral rolle denne metoden vil være. Det kan bli en basisbehandling for alle med AD i første omgang. I fremtiden også for andre former for demens (eksempelvis Lewylegemer demens og demens ved Parkinson). Dette vil endre fokuset i spesialisthelsetjenesten når det gjelder demensutredning. Fordrer at</p>

	kommunen tar en større andel av utredningene enn pr i dag for pasienter som har langtkommet demens.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Opptil om lag 10000 nye pasienter med demens i tidlig fase hvert år som kan være aktuelle for behandlingen. Pga. bedre diagnostikk vil populasjonen med tidligere diagnostisert AD øke, samtidig vil gi sjanse til en mer effektiv behandling tidligere i livet. Bør være et tilbud i hele Norge.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Serum biomarkører (istedenfor CSF baserte markører) forventes å bli mer tilgjengelig snart og vil forenkle diagnostikk og kvalifikasjon av pasienter til behandlingen. MR kapasitet kan være utfordrende. Begrensninger kan være forbundet med bivirkninger, dog muligens lavere antall enn ved behandling med adcanumab og lecanamab som tidligere ikke ble godkjent av EMA. Fordrer tettere samarbeid med radiologi, intensiv og geriatri.

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
Helse Fonna	Eldremedisin	Arvid Rongve (alderspsykiater) Luiza Chwyszczuk (nevrolog) Irinel Casuanu (geriater)

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

<p>Metode: ID2024_045 Donanemab (Kisunla) for å bremse sykdomsprogressjonen hos voksne med Alzheimers sykdom (AD) med bevis på amyloid beta-patologi og enten mild kognitiv svikt på grunn av AD eller mild AD-demens.</p>	
<p>Spørsmål</p>	<p>Faglige innspill</p>
<p>Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Per i dag kun symptomatisk behandling med kolinesterasehemmere og ikke-kompetitiv NMDA-reseptorantagonist er tilgjengelig, ingen sykdom modifierende behandling er godkjent i Europa - - komplisert spørsmål: først og fremst det kliniske bildet, men protokoll basert på resultat biomarkører bør være tilgjengelig
<p>Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Det er absolutt ønskelig at sykdom modifierende behandling finner sin plass i hverdag klinisk behandling - sannsynligvis i tillegg til dagens behandling, men indikasjonen denne gangen er MCI med sikker Alzheimers patologi - Sentral rolle uten tvil
<p>Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - MCI med sikker Alzheimers patologi (diagnose stilt på det kliniske bilde + biomarkører) - Avgrensning: allerede demens av moderat til alvorlig grad, uttalt komorbiditet; til nå også begrensinger relatert til bruk av antikoagulantia

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Viktigheten at biomarkører panel oppdateres og blir tilgjengelige
--	---

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Helse-Fonna	Geriatrisk	Irinel Cesuanu Overlege geriatri

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2024 -045, Donanemab mot Alzheimer og MCI.	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<p>Det er to typer symptomatisk behandling tilgjengelig: kolinesterasehemmere (donepezil, rivastigmin eller galantamin) og memantin (N-metyl-D-aspartate antagonist). Effekten er liten/moderat.</p> <p>Donanemab ble godkjent av FDA i juli 24</p> <p>Lecanemab, et lignende monoklonalt antistoff mot amyloid, er godkjent av FDA i USA, men ble avslått av EMA i juli -24, godkjent av MHRA i Storbritannia i august-24.</p>
<p>Plass i norsk klinisk praksis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<p>Det er ingen andre sykdomsmodifiserende behandling godkjent for denne pasientgruppen i Norge. Den vil sannsynligvis brukes sammen med dagens medisiner.</p>
<p>Pasientpopulasjonen i Norge</p> <p>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<p>Ca. 100 000 personer lever med demens i Norge hvorav om lag 60% har Alzheimers sykdom. Anslagsvis 20 000 vil ha en mild demens. I tillegg kommer et stort antall pasienter med en mindre uttalt kognitiv svikt eller asymptomatisk Alzheimers sykdom.</p> <p>Globalt anslår en at ca. 20% av personer over 50 år har Alzheimer forandringer i hjernen (fra asymptomatisk til alvorlig demens) jfr Gustavsson A et al. 2022 (https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12694)</p> <p>Vi vil få sikrere norske tall basert på HUNT-data i løpet av kort tid.</p>
<p>Andre forhold</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med? 	<p>Dette er en behandling hvor dokumentasjonen så langt har vist at medikamentet fjerner amyloide plakk, og den kliniske forverringen av Alzheimers sykdom</p>

	<p>går noe saktere i forhold til placebo (ca 30%, noen mnd i løpet av 18 mnd-studie). Subgruppe-analyser viser variasjon i effekt og bivirkningsfrekvens. Behandlingen er ikke kurativ, og pasientene blir ikke bedre av behandlingen. Behandlingen er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger. ¼ får ARIA (amyloid-related imaging abnormalities) i form av ødem og mikrobldninger, 6 % symptomatiske, 2% alvorlige og tre personer døde av hjerneblødning under studien. Donanemab ALZFORUM</p>
--	---

<p>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?</p>	
---	--

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk forening for geriatri	Anne-Brita Knapkog Overlege Hukommelsesklinikken, geriatrisk avdeling Oslo universitetssykehus

Saksnummer 150-24 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2024_048 Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er leverandøren som innehar markedsføringstillatelse (MT): Johnson & Johnson Innovative Medicine.
- Virkestoffet er tidligere vurdert i Nye metoder og ikke innført ([ID2021_143](#)).
- Dagens behandling: Anbefalt andrelinjebehandling er regime basert på daratumumab, tredjelinjebehandling er regime basert på karfilzomib, fjerdelinjebehandling er regime basert på pomalidomid.
- Pasientgrunnlag: I en tidligere metodevurdering ble det estimert 119 pasienter, og leverandør antar det er lignende tall her, men antall aktuelle pasienter vil være begrenset av kapasitet.
- Tidspunkt for CHMP positive opinion i EMA: Februar 2024.
- Tidspunkt for MT i EU: Metoden har MT.
- Leverandør vurderer at det kan være aktuelt med en alternativ prisavtale.
- Type helseøkonomisk analyse: Leverandør forventer en kostnad-nytte-analyse.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter: Desember 2024.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse for et kjent virkestoff. Legemidlet har hatt markedsføringstillatelse (MT) i Europa siden 25.05.22 for behandling av myelomatose fra fjerde linje. Carvykti fikk utvidet MT 19.04.24 til behandling av myelomatose fra andre linje. Legemidlet er ikke markedsført i Norge.
- Bruk av daratumumab i første linje ble nylig innført (26.08.2024) og behandling i andre linje kan dermed endre seg i norsk klinisk praksis. Medisinske fageksperter har spilt inn at aktuelle behandlingsalternativer vil være isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (Isa-Kd), Kd uten CD38-antistoff eller kombinasjoner med bortezomib.
- Den kliniske studien som ligger til grunn for anmodningen er en randomisert, kontrollert fase 3-studie, som sammenligner cilta-cel med enten PVd eller DPd. Komparator i studien og relevant komparator for aktuell norsk pasientpopulasjon (Isa-Kd) som spilt inn av en medisinsk fagekspert er ikke identiske, men gitt kompleksiteten i behandlingslandskapet for myelomatose anses komparator fra studien å være relevant for norske forhold.
- Anbefaling: DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse av typen kostnad-nytte-analyse.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk selskap for hematologi: 1 innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke nasjonalt handlingsprogram maligne blodsykdommer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene 1.2.2022.

Nye metoder - Request for assessment of medicinal product

To request an assessment of a new medicinal product or a new indication for an existing medicinal product through Nye metoder, health technology developers should complete this form. By submitting a request for assessment, the developer signals that it plans to submit documentation for such an assessment.

Please send the completed form to Nye metoder by e-mail: nyemetoder@helse-sorost.no.

A request for assessment may not be submitted prior to day 120 of the European Medicines Agency (EMA) marketing authorisation assessment process for new medicinal products under regular approval procedure, or prior to day 1 for variation/extension assessments and for medicinal products under accelerated assessment.

This form must be completed in its entirety. Nye metoder will plan the assessment process based on the information provided in the request form.

At the time of request for assessment, the health technology developer must have a plan for when it intends to submit documentation for assessment.

Information about Nye metoder can be found online (nyemetoder.no). Please contact Sekretariatet for Nye metoder if you have any questions.

Please note: The form will be published in its entirety.

The submitter is aware that the form will be published in its entirety (**tick**):

1 Contact information	
Date	
Health technology developer	
Name	
Position	
Telephone	
E-mail	
External representation Name/Organization Phone/E-mail	
<i>PLEASE NOTE: For external representation, please attach an authorisation/power of attorney</i>	

2 Medicinal product overview

Does the request concern a new active substance?	
Trade name	
Generic name	
Marketing authorisation in Norway	
ATC code	
Mode of administration	
Pharmacotherapeutic group and mechanism of action <i>Briefly describe</i>	
Expected indication relevant to the request <i>Expected indication must be written in Norwegian</i>	

3 Assessment history

Has the medicinal product previously been assessed by Nye metoder for other indications? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	
Are you aware of other medicinal products assessed by Nye metoder for the same indication? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	

4 Expected timeline

Procedure number for the marketing authorisation assessment in EMA	
Expected date (month/year) of CHMP positive opinion	
Expected date (month/year) of marketing authorisation in Norway	
Expected date (quarter/year) for submission of documentation to Norwegian Medicines Agency <i>Dates must be stated</i>	

5 Diagnostics and resource use

Fill inn where relevant

Will the new method require diagnostic testing for biomarker analysis?	
Which biomarker(s) are relevant and which publications describe this? <i>Please refer to publications</i>	
Do you know whether diagnostics can be performed by the public health service or whether it must be performed by an external supplier?	
Will introduction of the new method require establishment of other/new infrastructure? <i>For example, custom analysis machine, digital pathology/ AI-based analysis, proteomics, functional tests etc.?</i>	
Pre-analytical requirements <i>For example, biopsies, other sampling, sample processing etc. are required.</i>	

<p>Test execution: is there a need to establish one specific test or is a biomarker already established in the health service (e.g. in gene panels)?</p>	
<p>Description of reading of results including data analysis program if necessary.</p>	
<p>Which patient groups need to be tested, and what is the expected proportion of findings that provide treatment options?</p>	

6 Description of the disease and current treatments

<p>Description of the disease <i>Brief description of the pathophysiology and clinical presentation/symptoms, possibly including references</i></p>	
<p>Therapeutic area <i>Specify which field best describes the method</i></p>	
<p>Cancer <i>If the method applies to the medical field of cancer, specify which type of cancer is relevant</i></p>	
<p>Current treatment <i>Current standard treatment in Norway, including references</i></p>	

<p>Prognosis</p> <p><i>Describe the prognosis with current treatment options, including references</i></p>	
<p>The new medicinal product's placement in the treatment algorithm</p>	
<p>Patient population</p> <p><i>Description, incidence and prevalence of the patient population covered by the relevant indication* in Norway, including references.</i></p> <p><i>Number of Norwegian patients assumed to be relevant for new method</i></p> <p><i>* The entire patient group covered by the indication in question is to be described</i></p>	

7 Comparability to other medicinal products and inclusion in tender

<p>Are there existing procurements or tenders in the therapeutic area?</p>	
<p>Are there other medicinal products with a similar mechanism of action and/or similar effect (for the same indication)?</p>	
<p>Does the supplier consider the medicinal product to be comparable to other medicinal products?</p>	

8 Relevant clinical trials (pivotal trial(s) and clinical studies relevant for establishing relative efficacy)			
	Study 1	Study 2	Study 3
Study ID <i>Study name, NCT number, hyperlink</i>			
Study type and design			
Objective			
Population <i>Important inclusion and exclusion criteria</i>			
Intervention (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Comparator (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Endpoints <i>Primary, secondary and exploratory endpoints, including definition, measurement method and, if applicable, time of measurement</i>			
Relevant subgroup analyses <i>Description of any relevant subgroup analyses</i>			

	Study 1	Study 2	Study 3
<p>Follow up time</p> <p><i>If the study is ongoing, indicate the follow-up time for the data expected to be available for assessment by the Norwegian Medicines Agency as well as the expected/planned total follow-up time for the study</i></p>			
<p>Time perspective results</p> <p><i>Ongoing or completed study? Available and future data cut-offs</i></p>			
<p>Publications</p> <p><i>Title, author, journal, year. Expected date of publication</i></p>			

9 Ongoing and planned studies

<p>Are there ongoing or planned studies for the medicinal product within the same indication that may provide further information in the future?</p> <p><i>If yes, state the expected time perspective for data availability</i></p>	
<p>Are there ongoing or planned studies for the medicinal product for other indications?</p>	

10 Expected health economic documentation*Enter information about the expected health economic analysis*

Type of health economic analysis

*E.g. cost-per-QALY analysis or cost minimisation analysis**(Justify the proposal)*

The patient population on which the health economic analysis is based, including any subgroups.

The main analysis (base case) shall include the entire patient population covered by the indication sought.

What type of documentation will form the basis for estimating relative efficacy?

(Direct or indirect evidence)

What type of documentation will form the basis for health-related quality of life data?

Expected pharmaceutical budget impact per year, in the 5-year period following a potential approval

11 Suitable for FINOSE?

Can the method be appropriate for assessment through FINOSE (yes/no)

If no, why not?

12 Other relevant information

Disclose other aspects that Nye metoder should be aware of.

Have you been in contact with clinicians at Norwegian health trusts about this medicinal product/ indication? Yes/no

If so, who have you been in contact with and what have been their contribution?

(Relevant information in connection with the recruitment of experts in the field at Nye metoder)

Are there specific circumstances related to the medicinal product implying that a plain discount may not be appropriate for fulfilment of the priority criteria (yes/no)?

If yes, a separate form must be completed and sent nyelegemidler@sykehusinnkjop.no at the same time as documentation is sent to the Norwegian Medicines Agency for a health technology assessment.

Information and form:

<https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/>

Any other relevant information?

	<p>Det nevnes imidlertid at en optimal behandlingsrekkefølge vil inkludere daratumumab i første fremfor andre linje. Bruk av daratumumab i første linje ble nylig godkjent (26.08.2024) og behandling i andre linje kan dermed endre seg i norsk klinisk praksis. Medisinske fagekspert har spilt inn at aktuelle behandlingsalternativer vil være isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason (Isa-Kd), Kd uten CD38-antistoff eller kombinasjoner med bortezomib.</p> <p>I senere linjer vil aktuelle behandlingsalternativer være avhengig av hvilke behandlinger som er gitt tidligere, og flere kombinasjoner kan være aktuelle. Innspill fra det medisinske fagmiljøet peker på pomalidomid-deksametason (Pd) eller Pd i kombinasjon med syklofosamid eller bortezomib (PCd/PVd) i tredje linje og teklistamab i fjerde linje som mest aktuelle behandlingsalternativer.</p> <p>Den randomiserte fase 3-studien CARTITUDE-4 ligger til grunn for anmodningen. CARTITUDE-4 er en åpen, randomisert fase 3-studie som sammenligner cilta-cel med behandler valg av enten PVd eller DPd for pasienter med residiverende og lenalidomid-refraktær myelomatose etter minst én tidligere behandling. Studien har ved siste datakutt (desember 2023) en median oppfølgingstid på 28,7 mnd.</p> <p>J&J foreslår i sin anmodning en metodevurdering med helseøkonomisk analyse, av typen kostnad-nytte-analyse, basert på data fra CARTITUDE-4.</p> <p>Behandling med cilta-cel kan potensielt være relevant for rundt 180 pasienter per år i Norge, men basert på kapasitet ved norske sykehus er det forventet at antall pasienter som kan få behandling med cilta-cel i en oppstartsfase vil være betydelig lavere inntil man får økt kapasitet for CAR-T behandling.</p>
Preliminær PICO³	<p>P: I tråd med endelig godkjent indikasjon.</p> <p>I: Cilta-cel brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale.</p> <p>C: En medisinsk fagekspert har spilt inn at Isa-Kd vil være aktuell komparator i andre linje og hovedkomparator for metodevurderingen. PCd/PVd/Pd vil være aktuelle komparatorer i tredje linje og teklistamab i fjerde linje.</p> <p>O: Progresjonsfri overlevelse (primærendepunkt), totaloverlevelse, helserelevanter livskvalitet og ressursbruk.</p>
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	<p>Den kliniske studien som ligger til grunn for anmodningen er en randomisert, kontrollert fase 3-studie, som sammenligner cilta-cel med enten PVd eller DPd. Komparator i studien og relevant komparator for aktuell norsk pasientpopulasjon (Isa-Kd) som spilt inn av en medisinsk fagekspert er ikke identiske, men gitt kompleksiteten i behandlingslandskapet for myelomatose anses komparator fra studien å være relevant for norske forhold. DMP mener dokumentasjonen, som beskrevet i anmodningen, er relevant for en helseøkonomisk analyse.</p>
Anbefaling fra Direktoratet for	<p>DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for</p>

³ Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse av typen kostnad-nytte-analyse.
---	--

Versjonslogg*

Dato	Hva
08.10.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2024_048 Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) 2L myelomatose (anmodning).	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<p>MoAb anti CD38 og Carfilzomib Med Dara LenDex i 1 linje, vil sanns MAb anti CD 38 utgå som 2 . linje for dem ikke skal til HMAS.</p> <p>KarDex (uten MAb) eller Bortezomib i kombinasjon kan være alternativer.</p>
<p>Plass i norsk klinisk praksis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	ja
<p>Pasientpopulasjonen i Norge</p> <p>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	Ca 30 per år (avgrenset av funksjonsnivå, komorbiditet)
<p>Andre forhold</p> <p>-Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?</p>	Behandling i metoden skal brukes i tillegg til annen behandling- ikke istedenfor. Da det som ikke blir brukt i 2 .linje hvis CAR-T blir innført, vil bli brukt i senere linjer.
<p>For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer)</p> <p>-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?</p>	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssykehus	Medisinsk klinikk, hematologisk seksjon	Astrid Marta Olsnes, seksjonsoverlege

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

<p>Metode: ID2024_048 Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid.</p>	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<p>Standard behandling for pasientgruppen i dag er:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. linje (og lenalidomid refraktær): Isatuximab-karfilzomib-dexametason 3. linje pomalidomid-dexametason eller pomalidomid-cyklofosamid-dexametason 4. linje teklistamab <p>I en eventuell metodevurdering vil komparatoren her være isatuximab-karfilzomib-dexametason (Isa-Kd)</p>
<p>Plass i norsk klinisk praksis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<p>-Det er et stort behov for nye behandlingsalternativer for myelomatosepasienter da disse pasientene dør av sin sykdom når de har brukt opp tilgjengelige behandlingsalternativer. Levetiden for myelomatose i dag ligger på kun ca 6 år og cilta-cel vil forlenge levetiden til en stor gruppe av disse pasientene.</p> <p>-Cilta-cel vil komme i tillegg til dagens behandling.</p> <p>CAR-T behandling vil få en svært sentral rolle i myelomatosebehandling i årene som kommer. Dette vil være et svært viktig tillegg til dagens behandling og med bedre effekt enn ved dagens behandlingsregimer. Sammenlignet med annen behandling har den et stort fortrinn ved at det er engangsbehandling som ikke krever gjentatte</p>

	behandlingsoppmøter på hematologiske poliklinikker.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Hvis ca 560 pasienter får diagnosen årlig i Norge, vil ca 90 % av disse ha behandlingskrevende myelomatose, av disse igjen vil kun 72 % nå 2. linje behandling (resten dør før). I studien på cilta-cel med denne indikasjonen er populasjonen relativt ung og sprek. Tar vi utgangspunkt i dette kan man anslå at halvparten av de som når 2. linje er kandidater for CAR-T og vi ender da med rundt 180 pasienter årlig i Norge.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	NA
---	----

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk selskap for hematologi	Tobias S. Slørdahl Overlege St. Olavs hospital

Saksnummer 151-24 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2024_050 Erdafitinib (Balversa) som monoterapi til behandling av voksne med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, som har fått minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-1- eller PD-L1-hemmer, ved inoperabel eller metastatisk sykdom.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering, er leverandøren som søker om markedsføringstillatelse (MT): J&J Innovative Medicines
- Metoden gjelder et nytt virkestoff.
- Leverandøren er ikke kjent med at Nye metoder har behandlet andre legemidler til denne indikasjonen tidligere.
- Dagens behandling: Pasientene mottar vinflunine eller docetaxel.
- Det er ikke tilbud på området.
- Diagnostisering: NGS-paneltester er nødvendige for å identifisere pasienter med FGFR-mutasjon. Leverandøren som anmoder mener det er mulig å bruke de paneler som finnes i helsetjenesten i dag, men hittil har pasientene ikke blitt testet så ofte for denne mutasjonen ettersom Balversa er den første FGFR-målrettede behandlingen.
- Tidspunkt for CHMP positive opinion i EMA: Juni 2024.
- Forventet tidspunkt for MT i Norge: Januar 2025
- Leverandør forventer en kostnad-nytte-analyse, og subgruppeanalyser mot kun vinflunin eller docetaxel.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter (DMP): september 2024

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF (vedlagt):

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet.

Egnehetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Erdafitinib er første målrettede legemiddel mot FGFR3, det foregår klinisk utprøving på en rekke ulike kreftformer med FGFR-mutasjon.
- Anbefaling: DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse i form av en kostnad-nytte-analyse. DMP anser dette som en kandidat som er egnet for en vurdering gjennom JNHB (Joint Nordic HTA-Bodies).

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke nasjonalt handlingsprogram for blærekreft.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene 01.01.2024.

Nye metoder - Request for assessment of medicinal product

To request an assessment of a new medicinal product or a new indication for an existing medicinal product through Nye metoder, health technology developers should complete this form. By submitting a request for assessment, the developer signals that it plans to submit documentation for such an assessment.

Please send the completed form to Nye metoder by e-mail: nyemetoder@helse-sorost.no.

A request for assessment may not be submitted prior to day 120 of the European Medicines Agency (EMA) marketing authorisation assessment process for new medicinal products under regular approval procedure, or prior to day 1 for variation/extension assessments and for medicinal products under accelerated assessment.

This form must be completed in its entirety. Nye metoder will plan the assessment process based on the information provided in the request form.

At the time of request for assessment, the health technology developer must have a plan for when it intends to submit documentation for assessment.

Information about Nye metoder can be found online (nyemetoder.no). Please contact Sekretariatet for Nye metoder if you have any questions.

Please note: The form will be published in its entirety.

The submitter is aware that the form will be published in its entirety (**tick**):

1 Contact information	
Date	
Health technology developer	
Name	
Position	
Telephone	
E-mail	
External representation Name/Organization Phone/E-mail	
<i>PLEASE NOTE: For external representation, please attach an authorisation/power of attorney</i>	

2 Medicinal product overview

Does the request concern a new active substance?	
Trade name	
Generic name	
Marketing authorisation in Norway	
ATC code	
Mode of administration	
Pharmacotherapeutic group and mechanism of action <i>Briefly describe</i>	
Expected indication relevant to the request <i>Expected indication must be written in Norwegian</i>	

3 Assessment history

Has the medicinal product previously been assessed by Nye metoder for other indications? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	
Are you aware of other medicinal products assessed by Nye metoder for the same indication? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	

4 Expected timeline

Procedure number for the marketing authorisation assessment in EMA	
Expected date (month/year) of CHMP positive opinion	
Expected date (month/year) of marketing authorisation in Norway	
Expected date (quarter/year) for submission of documentation to Norwegian Medicines Agency <i>Dates must be stated</i>	

5 Diagnostics and resource use

Fill inn where relevant

Will the new method require diagnostic testing for biomarker analysis?	
Which biomarker(s) are relevant and which publications describe this? <i>Please refer to publications</i>	
Do you know whether diagnostics can be performed by the public health service or whether it must be performed by an external supplier?	
Will introduction of the new method require establishment of other/new infrastructure? <i>For example, custom analysis machine, digital pathology/ AI-based analysis, proteomics, functional tests etc.?</i>	
Pre-analytical requirements <i>For example, biopsies, other sampling, sample processing etc. are required.</i>	

<p>Test execution: is there a need to establish one specific test or is a biomarker already established in the health service (e.g. in gene panels)?</p>	
<p>Description of reading of results including data analysis program if necessary.</p>	
<p>Which patient groups need to be tested, and what is the expected proportion of findings that provide treatment options?</p>	

6 Description of the disease and current treatments

<p>Description of the disease <i>Brief description of the pathophysiology and clinical presentation/symptoms, possibly including references</i></p>	
<p>Therapeutic area <i>Specify which field best describes the method</i></p>	
<p>Cancer <i>If the method applies to the medical field of cancer, specify which type of cancer is relevant</i></p>	
<p>Current treatment <i>Current standard treatment in Norway, including references</i></p>	

<p>Prognosis</p> <p><i>Describe the prognosis with current treatment options, including references</i></p>	
<p>The new medicinal product's placement in the treatment algorithm</p>	
<p>Patient population</p> <p><i>Description, incidence and prevalence of the patient population covered by the relevant indication* in Norway, including references.</i></p> <p><i>Number of Norwegian patients assumed to be relevant for new method</i></p> <p><i>* The entire patient group covered by the indication in question is to be described</i></p>	

7 Comparability to other medicinal products and inclusion in tender

<p>Are there existing procurements or tenders in the therapeutic area?</p>	
<p>Are there other medicinal products with a similar mechanism of action and/or similar effect (for the same indication)?</p>	
<p>Does the supplier consider the medicinal product to be comparable to other medicinal products?</p>	

8 Relevant clinical trials (pivotal trial(s) and clinical studies relevant for establishing relative efficacy)			
	Study 1	Study 2	Study 3
Study ID <i>Study name, NCT number, hyperlink</i>			
Study type and design			
Objective			
Population <i>Important inclusion and exclusion criteria</i>			
Intervention (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Comparator (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Endpoints <i>Primary, secondary and exploratory endpoints, including definition, measurement method and, if applicable, time of measurement</i>			
Relevant subgroup analyses <i>Description of any relevant subgroup analyses</i>			

	Study 1	Study 2	Study 3
<p>Follow up time</p> <p><i>If the study is ongoing, indicate the follow-up time for the data expected to be available for assessment by the Norwegian Medicines Agency as well as the expected/planned total follow-up time for the study</i></p>			
<p>Time perspective results</p> <p><i>Ongoing or completed study? Available and future data cut-offs</i></p>			
<p>Publications</p> <p><i>Title, author, journal, year. Expected date of publication</i></p>			

9 Ongoing and planned studies

<p>Are there ongoing or planned studies for the medicinal product within the same indication that may provide further information in the future?</p> <p><i>If yes, state the expected time perspective for data availability</i></p>	
<p>Are there ongoing or planned studies for the medicinal product for other indications?</p>	

10 Expected health economic documentation*Enter information about the expected health economic analysis*

Type of health economic analysis

*E.g. cost-per-QALY analysis or cost minimisation analysis**(Justify the proposal)*

The patient population on which the health economic analysis is based, including any subgroups.

The main analysis (base case) shall include the entire patient population covered by the indication sought.

What type of documentation will form the basis for estimating relative efficacy?

(Direct or indirect evidence)

What type of documentation will form the basis for health-related quality of life data?

Expected pharmaceutical budget impact per year, in the 5-year period following a potential approval

11 Suitable for FINOSE?

Can the method be appropriate for assessment through FINOSE (yes/no)

If no, why not?

12 Other relevant information

Disclose other aspects that Nye metoder should be aware of.

Have you been in contact with clinicians at Norwegian health trusts about this medicinal product/ indication? Yes/no

If so, who have you been in contact with and what have been their contribution?

(Relevant information in connection with the recruitment of experts in the field at Nye metoder)

Are there specific circumstances related to the medicinal product implying that a plain discount may not be appropriate for fulfilment of the priority criteria (yes/no)?

If yes, a separate form must be completed and sent nyelegemidler@sykehusinnkjop.no at the same time as documentation is sent to the Norwegian Medicines Agency for a health technology assessment.

Information and form:

<https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/>

Any other relevant information?

Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	<p>Erdaftinib er første målrettede legemiddel mot FGFR3, det foregår klinisk utprøving på en rekke ulike kreftformer med FGFR mutasjon.</p> <p>Det foreligger en fase III studie med endepunkter som er egnet for å gjøre en kostnad-nytte-analyse.</p> <p>DMP anser dette som en kandidat som er egnet for en vurdering gjennom JNHB. Firma har blitt kontaktet med informasjon om JNHB.</p>
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	<p>DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse i form av en kostnad-nytte-analyse.</p> <p>Saken er egnet for å vurderes gjennom JNHB.</p>

Versjonslogg*	
Dato	Hva
08.10.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP
<p>*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.</p>	

Saksnummer 152-24 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2024_052 Mirvetuximab soravtansine-gynx (Elahere) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med folatreseptor-alfa (FR α)-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått én til tre tidligere systemiske behandlingsregimer

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er leverandøren som søker om markedsføringstillatelse (MT): AbbVie.
- Leverandør opplyste 23.09.2024 om at indikasjonen er justert til å omfatte kun høygradig serøs cancer etter positive opinion fra EMA. Forventet antall pasienter ble samtidig justert noe ift. opplysningene oppgitt i anmodningen.
- Anmodningen gjelder et nytt virkestoff: mirvetuximab soravtansine-gynx.
- Dagens behandling: Aktuell behandling for pasienter som er resistente for platinabasert kjemoterapi er paklitaxel, pegylert liposomalt doxorubicin eller gemcitabin.
- Pasientgrunnlag: 25 pasienter.
- Tidspunkt for CHMP positive opinion i EMA: September 2024.
- Forventet tidspunkt for MT i EU: Oktober/november 2024.
- Leverandør vurderer ikke at metoden er aktuell for det nordiske samarbeidet JNHB.
- Type helseøkonomisk analyse: Leverandør forventer en kostnad-nytte-analyse.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter: Q4 2024.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Det foreligger resultater fra MIRASOL og SOROYA studien. MIRASOL er en randomisert kontrollert fase III studie.
- Anbefaling: DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse i form av en kostnad-nytte-analyse. Saken er egnet for å vurderes gjennom JNHB.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF): Ingen innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram gynekologisk kreft.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene 1.3.2024.

Nye metoder - Request for assessment of medicinal product

To request an assessment of a new medicinal product or a new indication for an existing medicinal product through Nye metoder, health technology developers should complete this form. By submitting a request for assessment, the developer signals that it plans to submit documentation for such an assessment.

Please send the completed form to Nye metoder by e-mail: nyemetoder@helse-sorost.no.

A request for assessment may not be submitted prior to day 120 of the European Medicines Agency (EMA) marketing authorisation assessment process for new medicinal products under regular approval procedure, or prior to day 1 for variation/extension assessments and for medicinal products under accelerated assessment.

This form must be completed in its entirety. Nye metoder will plan the assessment process based on the information provided in the request form.

At the time of request for assessment, the health technology developer must have a plan for when it intends to submit documentation for assessment.

Information about Nye metoder can be found online (nyemetoder.no). Please contact Sekretariatet for Nye metoder if you have any questions.

Please note: The form will be published in its entirety.

The submitter is aware that the form will be published in its entirety (**tick**):

1 Contact information	
Date	
Health technology developer	
Name	
Position	
Telephone	
E-mail	
External representation Name/Organization Phone/E-mail	
<i>PLEASE NOTE: For external representation, please attach an authorisation/power of attorney</i>	

2 Medicinal product overview

Does the request concern a new active substance?	
Trade name	
Generic name	
Marketing authorisation in Norway	
ATC code	
Mode of administration	
Pharmacotherapeutic group and mechanism of action <i>Briefly describe</i>	
Expected indication relevant to the request <i>Expected indication must be written in Norwegian</i>	

3 Assessment history

Has the medicinal product previously been assessed by Nye metoder for other indications? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	
Are you aware of other medicinal products assessed by Nye metoder for the same indication? <i>If yes, enter the Nye metoder ID number</i>	

4 Expected timeline

Procedure number for the marketing authorisation assessment in EMA	
Expected date (month/year) of CHMP positive opinion	
Expected date (month/year) of marketing authorisation in Norway	
Expected date (quarter/year) for submission of documentation to Norwegian Medicines Agency <i>Dates must be stated</i>	

5 Diagnostics and resource use

Fill inn where relevant

Will the new method require diagnostic testing for biomarker analysis?	
Which biomarker(s) are relevant and which publications describe this? <i>Please refer to publications</i>	
Do you know whether diagnostics can be performed by the public health service or whether it must be performed by an external supplier?	
Will introduction of the new method require establishment of other/new infrastructure? <i>For example, custom analysis machine, digital pathology/ AI-based analysis, proteomics, functional tests etc.?</i>	
Pre-analytical requirements <i>For example, biopsies, other sampling, sample processing etc. are required.</i>	

<p>Test execution: is there a need to establish one specific test or is a biomarker already established in the health service (e.g. in gene panels)?</p>	
<p>Description of reading of results including data analysis program if necessary.</p>	
<p>Which patient groups need to be tested, and what is the expected proportion of findings that provide treatment options?</p>	

6 Description of the disease and current treatments

<p>Description of the disease <i>Brief description of the pathophysiology and clinical presentation/symptoms, possibly including references</i></p>	
<p>Therapeutic area <i>Specify which field best describes the method</i></p>	
<p>Cancer <i>If the method applies to the medical field of cancer, specify which type of cancer is relevant</i></p>	
<p>Current treatment <i>Current standard treatment in Norway, including references</i></p>	

<p>Prognosis</p> <p><i>Describe the prognosis with current treatment options, including references</i></p>	
<p>The new medicinal product's placement in the treatment algorithm</p>	
<p>Patient population</p> <p><i>Description, incidence and prevalence of the patient population covered by the relevant indication* in Norway, including references.</i></p> <p><i>Number of Norwegian patients assumed to be relevant for new method</i></p> <p><i>* The entire patient group covered by the indication in question is to be described</i></p>	

7 Comparability to other medicinal products and inclusion in tender

<p>Are there existing procurements or tenders in the therapeutic area?</p>	
<p>Are there other medicinal products with a similar mechanism of action and/or similar effect (for the same indication)?</p>	
<p>Does the supplier consider the medicinal product to be comparable to other medicinal products?</p>	

8 Relevant clinical trials (pivotal trial(s) and clinical studies relevant for establishing relative efficacy)			
	Study 1	Study 2	Study 3
Study ID <i>Study name, NCT number, hyperlink</i>			
Study type and design			
Objective			
Population <i>Important inclusion and exclusion criteria</i>			
Intervention (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Comparator (n) <i>Dosage, dosing interval, duration of treatment</i>			
Endpoints <i>Primary, secondary and exploratory endpoints, including definition, measurement method and, if applicable, time of measurement</i>			
Relevant subgroup analyses <i>Description of any relevant subgroup analyses</i>			

	Study 1	Study 2	Study 3
<p>Follow up time</p> <p><i>If the study is ongoing, indicate the follow-up time for the data expected to be available for assessment by the Norwegian Medicines Agency as well as the expected/planned total follow-up time for the study</i></p>			
<p>Time perspective results</p> <p><i>Ongoing or completed study? Available and future data cut-offs</i></p>			
<p>Publications</p> <p><i>Title, author, journal, year. Expected date of publication</i></p>			

9 Ongoing and planned studies

<p>Are there ongoing or planned studies for the medicinal product within the same indication that may provide further information in the future?</p> <p><i>If yes, state the expected time perspective for data availability</i></p>	
<p>Are there ongoing or planned studies for the medicinal product for other indications?</p>	

10 Expected health economic documentation*Enter information about the expected health economic analysis*

Type of health economic analysis

*E.g. cost-per-QALY analysis or cost minimisation analysis**(Justify the proposal)*

The patient population on which the health economic analysis is based, including any subgroups.

The main analysis (base case) shall include the entire patient population covered by the indication sought.

What type of documentation will form the basis for estimating relative efficacy?

(Direct or indirect evidence)

What type of documentation will form the basis for health-related quality of life data?

Expected pharmaceutical budget impact per year, in the 5-year period following a potential approval

11 Suitable for FINOSE?

Can the method be appropriate for assessment through FINOSE (yes/no)

If no, why not?

12 Other relevant information

Disclose other aspects that Nye metoder should be aware of.

Have you been in contact with clinicians at Norwegian health trusts about this medicinal product/ indication? Yes/no

If so, who have you been in contact with and what have been their contribution?

(Relevant information in connection with the recruitment of experts in the field at Nye metoder)

Are there specific circumstances related to the medicinal product implying that a plain discount may not be appropriate for fulfilment of the priority criteria (yes/no)?

If yes, a separate form must be completed and sent nyelegemidler@sykehusinnkjop.no at the same time as documentation is sent to the Norwegian Medicines Agency for a health technology assessment.

Information and form:

<https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/>

Any other relevant information?

	<p>C: Dagens standardbehandling. Aktuell behandling for pasienter som er resistente for platinabasert kjemoterapi er paklitaksel, pegylert liposomalt doxorubicin eller gemcitabin. https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft--handlingsprogram/eggstokk-eggleder-og-bukhinnekreft-oc</p> <p>O: Overlevelse (PFS og OS), helserelatert livskvalitet, ressursbruk</p>
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	<p>Det foreligger resultater fra MIRASOL og SOROYA studien. MIRASOL er en randomisert kontrollert fase III studie med behandlers valg av kjemoterapi som komparator, det primære endepunktet er PFS undersøkt av utprøver, sekundære endepunkter er blant annet OS og pasientrapporterte utfall (EQ-5D). Resultater fra begge studiene er publisert.</p> <p>DMP anser dette som en kandidat som er egnet for en vurdering gjennom JNHB. Firma ble kontaktet med informasjon om JNHB i desember 2023.</p>
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	<p>DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse i form av en kostnad-nytte-analyse.</p> <p>Saken er egnet for å vurderes gjennom JNHB.</p>

Versjonslogg*

Dato	Hva
08.10.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://www.legemiddelverket.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Saksnummer 153-24 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2024_053 Osimertinib (Tagrisso) i monoterapi for behandling av voksne med lokalavansert, ikke-operabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering, er leverandøren som søker om markedsføringstillatelse (MT): Astra Zeneca
- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Legemidlet er tidligere metodevurdert og innført til flere andre indikasjoner til ikke-småcellet lungekreft (NSCLC): ID2020_106 (adjuvant behandling) og første- (ID2018_005) og andrelinjebehandling (ID2015_020, ID2018_057).
- Leverandøren er ikke kjent med at Nye metoder har behandlet andre legemidler til denne indikasjonen tidligere.
- Dagens behandling: Det gis en kombinasjon av stråling og platinabasert kjemoterapi. Pasienter uten EGFR-mutasjoner kan få behandling med durvalumab etter progresjon, men pasienter med EGFR-mutasjon har ikke nytte av denne behandlingen.
- Plassering i behandlingsalgoritmen: Hos aktuelle pasienter vil osimertinib blir brukt etter kjemoradiasjon i tillegg til dagens standardbehandling.
- Det er anbud på området.
- Anmodningen baserer seg på en fase 3, randomisert dobbeltblindet placebokontrollert studie av verdien av å legge til osimertinib til dagens standardbehandling (kjemoradiasjon).
- Forventet tidspunkt for CHMP positive opinion i EMA: Mars 2025
- Forventet tidspunkt for MT i Norge: Juni 2025
- Leverandør mener at en kostnad-per-QALY-analyse kan gjennomføres for å belyse prioriteringskriteriene, men skriver også at en forenkling kan være egnet siden metoden gjelder få pasienter og legemidlet tidligere er vurdert som kostnadseffektivt for flere indikasjoner.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter (DMP): Første kvartal 2025.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF (vedlagt):

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Det er få pasienter aktuelle for behandlingen, og legemidlet er tidligere metodevurdert og innført for alle tidligere vurderte indikasjoner innen lungekreft, inkludert som adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon (ID2020_106) og i første- og andrelinje metastatisk setting (ID2018_005, ID2015_020, ID2018_057).
- DMP mener dokumentasjonen som beskrevet i anmodningen kan være relevant for en helseøkonomisk analyse. Av ressurs hensyn kan det være hensiktsmessig å gi oppdrag om en metodevurdering uten en helseøkonomisk analyse eller kun et prisnotat.

Innspill – innspillene er vedlagtInnspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke nasjonalt handlingsprogram for lungekreft
Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene 15.05.2015.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningsprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningsprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**):

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	
Leverandør:	
Navn:	
Stilling:	
Telefon:	
E-post:	
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	
Handelsnavn	
Generisk navn (virkestoff(er))	

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	
ATC-kode	
Administrasjonsform	
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	
<i>Henvis til publikasjoner</i>	

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsiering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	

Prognose <i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i>	
Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen	
Pasientgrunnlag <i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i> <i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i> <i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i>	

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?	
Er det eksisterende anbud på terapiområdet?	
Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?	
Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?	

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>			
Studietype og -design			
Formål			
Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>			

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>			
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>			
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>			
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>			
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>			

9 Igangsatte og planlagte studier

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden?

Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon

Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen

Type helseøkonomisk analyse

F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)

Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper.

Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.

Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt?

(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)

Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?

Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.

11 Aktuelt for FINOSE?

Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei)

Dersom nei, hvorfor ikke?

12 Andre relevante opplysninger <i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
<p>Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei</p> <p>Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?</p> <p><i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i></p>	
<p>Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)?</p> <p>Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering.</p> <p>Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/</p>	
<p>Andre relevante opplysninger?</p>	

	første- og andrelinje metastatisk setting (ID2018_005, ID2015_020, ID2018_057).
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	Av ressurshensyn kan det være hensiktsmessig å bestille en metodevurdering uten en helseøkonomisk analyse eller kun et prisnotat i denne saken. Det er få pasienter og legemiddelet er innført for alle vurderte indikasjoner innen lungekreft.

Versjonslogg*

Dato	Hva
08.10.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Saksnummer 154-24 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2024_051 Sipavibart til forebygging av covid-19 hos pasienter med nedsatt immunforsvar (immunkompromitterte pasienter).

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er leverandøren som innehar markedsføringstillatelse (MT): AstraZeneca.
- Anmodningen gjelder et nytt virkestoff: sipavibart.
- Leverandør oppgir at ingen legemidler for behandling av covid-19 har gått gjennom vanlig prosess i Nye metoder. Bestillerforum har tidligere konkludert med at det er behov for alternative prosesser for vurdering og innføring covid-19-metoder i Norge.
- Immunkompromitterte pasienter inkluderer for eksempel pasienter som står på immunosuppressive medisiner, pasienter som har gjennomgått høydose cellegiftbehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS), allogene stamcelletransplantasjon, og immunterapi slik som CAR-T og BiTE. Videre inkluderer det også pasienter med terminal nyresvikt eller pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon.
- Dagens behandling: Det er ikke tilgjengelig forebyggende behandling utover vaksiner. Pasientgruppen har dessuten begrenset tilgang på akuttbehandling pga. interaksjonsproblematikk.
- Pasientgrunnlag: Estimerer at 1800 – 2300 pasienter kan være aktuelle for forebyggende behandling med sipavibart i Norge.
- Forventet tidspunkt for CHMP positive opinion i EMA: Q4 2024
- Forventet tidspunkt for MT i EU: Q4 2024
- Type helseøkonomisk analyse: Leverandør ønsker å bygge videre på tidligere prosesser og erfaring med inngåtte direkteavtaler for covid-19-legemidler (se ID2022_034). Det vises til at covid-19-viruset er i stadig utvikling og at det er behov for raske beslutninger.
- Leverandør opplyser at sipavibart er godkjent av Direktoratet for medisinske produkter til pasienter med nedsatt immunforsvar gjennom et compassionate use program (CUP).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Ingen av legemidlene som benyttes eller har vært benyttet til forebygging og behandling av covid-19 er metodevurdert.
- Sårbare grupper vil fortsatt ha behov for legemidler til forebygging og behandling.
- Smal spesifisitet er et hovedproblem ved flere av de SARS-CoV-2 variant-spesifikke monoklonale antistoffene. Et variantbilde i stadig endring vil dermed påvirke både den relative og absolutte effekten som kan forventes av sipavibart. Videre vil smittetrykket i befolkningen påvirke den absolutte effekten av legemiddelet.
- Anbefaling: Effekten av sipavibart, og dermed kostnadseffektiviteten, vil avhenge av sirkulerende virusvarianter og smittetrykk. Dette er faktorer som kan endre seg over relativt kort tid. Tidsbruken ved en metodevurdering av et enkeltlegemiddel, basert på innsendt

dokumentasjon fra leverandør, vil derfor ikke være hensiktsmessig for denne typen legemiddel.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill.
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF): Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar er plassert hos RHF-ene og iverksettes 1.11.2024

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**):

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	13.08.2024
Leverandør:	AstraZeneca
Navn:	Nils Gunnar Løvsletten
Stilling:	Market Access Manager
Telefon:	+47 97098098
E-post:	nilsgunnar.loevsletten@astrazeneca.com
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	N/A
Telefon/e-post	N/A

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	Ja
Handelsnavn	Ikke tilgjengelig på nåværende tidspunkt
Generisk navn (virkestoff(er))	Sipavibart

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	AstraZeneca
ATC-kode	J06BD09
Administrasjonsform	Intramuskulær injeksjon
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	Sipavibart er et langtidsvirkende monoklonalt antistoff (LAAB, long-acting antibody) mot covid-19. Sipavibart er utviklet for å gi bred og potent beskyttelse mot både nåværende og tidligere virusvarianter (inkl. Omicron). Sipavibart vil kunne gi passiv immunisering uavhengig av mottakerens immunstatus og er derfor et sårt tiltrengt behandlingsalternativ for pasienter som ikke kan vaksineres eller for der vaksinasjon gir utilstrekkelig beskyttelse. Sipavibart er en videreutvikling av cilgavimab og tixagevimab, som var virkestoffene i Evusheld. Sipavibart er en bredere dekning av de nyere virusvariantene.
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	Til forebygging av covid-19 hos pasienter med nedsatt immunforsvar (1) (Immunkompromitterte pasienter*) *Immunkompromitterte pasienter inkluderer for eksempel pasienter som står på immunsuppressive medisiner, pasienter som har gjennomgått høydose cellegiftbehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS), allogen stamcelletransplantasjon, og immunterapier slik som CAR-T (chimeric antigen receptor t-cell therapy) og BiTE (bispesifikk T-celle-aktivatorer). Videre inkluderer det også pasienter med terminal nyresvikt eller pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon. 1) https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2024/sipavibart-ema-regulatory-submission-accepted-under-accelerated-assessment-for-covid-19-prevention.html

3 Historikk	
Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	Nei
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	Det er ingen legemidler for profylaktisk eller akutt behandling av covid-19 som har gått gjennom vanlig prosess. Bestillerforum har tidligere konkludert med at det er behov for alternative prosesser for vurdering og innføring covid-19-metoder i Norge (2). Det så vidt AstraZeneca er kjent med ikke vært flere metoder som omfatter akutt eller forebyggende behandling av covid-19 til beslutning i systemet siden 2022. 2) https://www.nyemetoder.no/metoder/legemidler-ved-covid-19

4 Forventet tidslinje	
Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	EMA/H/C/006291 <i>Accelerated review</i>
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	Q4 2024
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	Q4 2024
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	N/A (se punkt 10 i anmodningen)

5 Diagnostikk og ressursbruk <i>Fyll inn der det er relevant</i>	
Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	Nei
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	N/A
Henvis til publikasjoner	N/A
Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	N/A
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	N/A
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsring, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	N/A
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	N/A
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	N/A
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	N/A

6 Sykdommen og eksisterende behandling	
<p>Sykdomsbeskrivelse</p> <p><i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i></p>	<p>Koronaviruset, SARS-CoV-2, er årsaken til covid-19 (coronavirus disease 2019). Viruset er svært smittomt og smitter hovedsakelig via dråpe- og kontaktsmitte, og sto bak den verdensomspennende koronapandemien i 2020.</p> <p>Etter at majoriteten av befolkningen har gjennomgått sykdommen, samt introduksjon av effektive vaksiner er covid-19 ikke lenger en sykdom som setter begrensninger på vanlig folks liv. Til tross for dette svekkes beskyttelsen mot smitte med tiden, og viruset endrer seg fortsatt hyppig. Dermed vil nye, mindre bølger av epidemien oppstå. For pasientgrupper med redusert immunforsvar (immunkompromitterte pasienter) utgjør covid-19 fortsatt en betydelig helseisiko. Immunkompromitterte pasienter oppnår ikke tilstrekkelig vaksinerespons, og har en betydelig forhøyet risiko for å utvikle alvorlig covid-19-sykdom som kan medføre sykehusinnleggelse, intensivbehandling og dødsfall (3).</p> <p>3) Evans RA, Dube S, Lu Y, Yates M, Arnetorp S, Barnes E, et al. Impact of COVID-19 on immunocompromised populations during the Omicron era: insights from the observational population-based INFORM study. <i>The Lancet Regional Health – Europe</i>. 2023;35.</p>
<p>Fagområde</p> <p><i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i></p>	<p>Infeksjonssykdommer</p>
<p>Kreftområde</p> <p><i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i></p>	<p>N/A</p>
<p>Dagens behandling</p> <p><i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i></p>	<p>Dagens tilgjengelige covid-19-vaksiner er vist å gi god beskyttelse mot alvorlig sykdom hos <u>immunkompetente</u> individer. Pasienter som fortsatt er utsatt for en betydelig helseisiko ved covid-19-smitte har i dag ingen tilgang på effektiv forebyggende behandling. Aktuell pasientgruppe har også svært begrenset tilgang på akutt behandling mot covid-19-sykdom, noe som blant annet skyldes kraftig interaksjonsproblematikk for antivirale legemidler slik som Paxlovid (4).</p> <p>Regulatoriske myndigheter i USA (FDA) og Europa (EMA) har anerkjent det store behovet for å fremskynde utviklingen av monoklonale antistofferterapi mot nye covid-19-virusvarianter, spesielt med fokus på pre-eksponeringsprofylakse for immunkompromitterte pasienter (5). Dette reflekteres også ved at sipavibart har fått fremskyndet vurdering (accelerated review) av sin søknad om markedsføringstillatelse hos EMA (6).</p> <p>4) https://www.dmp.no/globalassets/documents/bivirkninger-og-sikkerhet/kjare-helsepersonell-brev/2024/ema-paxlovid-dhpc-ddi_no-final_signed.pdf</p> <p>5) EMA FDA. Summary report of the Joint EMA-FDA workshop on the efficacy of monoclonal antibodies in the context of rapidly evolving SARS-CoV-2 variants 08.02.2023 [Available from: https://www.fda.gov/media/165344/download].</p> <p>6) https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2024/sipavibart-ema-regulatory-submission-accepted-under-accelerated-assessment-for-covid-19-prevention.html</p>

<p>Prognose</p> <p><i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i></p>	<p>Immunkompromitterte pasienter utgjør kun en liten prosentandel av den generelle befolkningen, men er vist å stå for omlag en fjerdedel av de alvorlige covid-19-tilfellene, inkl. sykehusinnleggelse, intensivbehandling eller død, til tross for å være vaksinerte (7,8). Sammenlignet med den generelle befolkningen gir covid-19-smitte hos immunkompromitterte pasienter opp mot 20 ganger høyere risiko for sykehusinnleggelse og død (7).</p> <p>7) Evans RA, Dube S, Lu Y, Yates M, Arnetorp S, Barnes E, et al. Impact of COVID-19 on immunocompromised populations during the Omicron era: insights from the observational population-based INFORM study. <i>The Lancet Regional Health – Europe</i>. 2023;35.</p> <p>8) Ketkar A, Willey V, Glasser L, et al. Assessing the Burden and Cost of COVID-19 Across Variants in Commercially Insured Immunocompromised Populations in the United States: Updated Results and Trends from the Ongoing EPOCH-US Study. <i>Adv Ther</i>. 2024;41(3):1075-1102. doi:10.1007/s12325-023-02754-0</p>
<p>Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen</p>	<p>For immunkompromitterte pasienter er dagens behandlingstilbud mangelfull. I dag står pasienter med særlig økt risiko for alvorlig covid-19-sykdom uten andre behandlingsmuligheter enn vaksinasjon. Det er derfor et stort umøtt medisinsk behov for tilgang til nye forebyggende legemidler for pasienter som ikke får tilstrekkelig beskyttelse av vaksinasjon og/eller ikke kan vaksineres.</p>
<p>Pasientgrunnlag</p> <p><i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i></p> <p><i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i></p> <p><i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i></p>	<p>Regnes på nå, men klinikerinput i forbindelse med compassionate use program for sipavibart skisserte at opp mot 1800 – 2300 pasienter kan være aktuelle for forebyggende behandling med sipavibart i Norge.</p>

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?

<p>Er det eksisterende anbud på terapiområdet?</p>	<p>Nei</p>
<p>Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?</p>	<p>Det har tidligere vært tilgjengelige en lignende langtidsantistoffterapi (LAAB) for akutt behandling og pre-eksponeringsprofylakse mot covid-19 (Evusheld - ID2022_034). Passiv immunisering ved bruk av førstegenerasjons LAAB (Evusheld) reduserte den kombinerte frekvensen av covid-19-infeksjoner, dødelighet og behov for sykehusinnleggelse (9,10).</p> <p>Grunnet hyppige mutasjoner og utvikling av nye virusvarianter er Evusheld ikke lenger tilgjengelig idag. Det er ingen andre forebyggende behandlinger tilgjengelig for aktuell pasientpopulasjon.</p> <p>9) Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. <i>New England Journal of Medicine</i>. 2022;386(23):2188-200.</p> <p>10) Ghoom S, Fergany A, El-Araby D, Abdelkhalek AA, Gomaa A, Zayed EO, et al. The efficacy of tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) in prophylaxis and treatment of COVID-19 in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Med Res</i>. 2024;29(1):27</p>
<p>Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?</p>	<p>Nei, for pasienter uten tilstrekkelig respons på vaksinasjon er det ingen andre tilgjengelig legemidler som forebygger covid-19-sykdom.</p>

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier	
	Studie 1
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>	SUPERNOVA NCT05648110
Studietype og -design	RCT, fase I-III
Formål	Effekt og sikkerhet av sipavibart som pre-eksponeringsprofylakse for forebygging av covid-19. Studien var en fase I-III studie med flere kohorter som skulle dekke spesifikke ønsker fra ulike land. Vi omtaler her de punktene som er relevant for ønskene til EMA.
Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>	Pasienter fra 12 år og eldre med nedsatt immunforsvar som vil ha nytte av forebyggende behandling med LAAB mot covid-19. Dvs. pasienter med en immunkompromitterende tilstand og/eller som sto på immunsuppressiv behandling noe som gir økt risiko for utilstrekkelig immunrespons på tradisjonell vaksinasjon. Dette inkluderte blant annet pasienter med hematologiske maligniteter, mottakere av solide organtransplantasjoner, hematopoietiske stamcelletransplantasjoner, nyresykdom/dialyse i sluttstadiet og innen ett år etter mottak av B-celle-depleterende terapi. Disse pasientene har høyere risiko for å utvikle alvorlig sykdom som følge av covid-19. Eksklusjonskriterier inkluderer gravide og ammende, pasienter med kjent hypersensitivitet for virkestoffene og pasienter som tidligere har mottatt covid-19 monoklonalt antistoff.
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	Sipavibart 300 mg som intramuskulær injeksjon ved dag 1 og etter 6 måneder
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) eller placebo som intramuskulær injeksjon ved dag 1 og etter 6 måneder
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>	Primære endepunkter: Koprimært effektendepunkt 1) Relativ risikoreduksjon for bekreftet SARS-CoV-2-positiv symptomatisk sykdom (dvs. alle tilfeller av covid-19 uavhengig av virusvarianter). 2) Relativ risikoreduksjon for bekreftet SARS-CoV-2-positiv symptomatisk sykdom hvor SARS-CoV-2-varianter ikke inneholder F456L-mutasjonen Sikkerhet (adverse events, serious adverse events, medically attended adverse events og adverse events of special interest) gjennom hele studieperioden. Sekundære endepunkter: - Insidens av covid-19 (symptomatisk, alvorlig, covid-19 relaterte sykehusinnleggelser og covid-19 relatert død) for pasienter i intervensjonsarmen.

	<ul style="list-style-type: none"> - Nøytraliserende antistoffrespons mot SARS-CoV-2-variantene Alpha, Omicron BA.2, Omicron BA.4/5, og/eller Omicron XBB.1.5 etter administrering av intervensjon vs. Komparator - Farmakokinetisk karakterisering av sipavibart (og Evusheld) - Insidens av «anti-drug-antibodies» for sipavibart (og Evusheld)
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>	N/A
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>	Inklusjonsperiode desember 2022 til mars 2024. Studien er estimert ferdig februar 2025
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>	Estimert ferdig februar 2025
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>	Se pressemelding . Estimert Q4 2024

9 Igangsatte og planlagte studier

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	Nei
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	Nei

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon*Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen*

<p>Type helseøkonomisk analyse</p> <p><i>F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)</i></p>	<p>Det er fortsatt utfordringer knyttet til at covid-19-viruset stadig er i utvikling (mutasjoner), noe som gir et uforutsigbart variantbilde over tid, og bidrar til at det fortsatt er behov for raske(re) beslutninger. En potensielt langvarig prosess for innføring av sipavibart er derfor uheldig og lite hensiktsmessig for en sårbar pasientgruppe uten tilgang på effektiv forebyggende behandling per idag. AstraZeneca ønsker å bygge videre på tidligere prosesser og erfaring med inngåtte direkteavtaler for covid-19-legemidler (se ID2022_034). Rask tilgang til sipavibart vil gi beskyttelse ved passiv immunisering uavhengig av mottakerens immunstatus, dvs. for pasienter som ikke kan vaksineres eller for de der vaksinasjon gir utilstrekkelig immunrespons og beskyttelse. Dette er en begrenset pasientpopulasjon som det allerede har blitt investert store ressurser og helsekroner til gjennom kostbare behandlinger slik som transplantasjonskirurgi, CAR-T med mer, og som har et stort umøtt medisinsk behov.</p>
<p>Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper.</p> <p><i>Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.</i></p>	N/A
<p>Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt?</p> <p><i>(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)</i></p>	H2H SUPERNOVA
<p>Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helsereelatert livskvalitet?</p>	N/A
<p>Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.</p>	N/A legemiddelet har ikke godkjent pris (maks AUP)

11 Aktuelt for FINOSE?

<p>Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei)</p> <p><i>Dersom nei, hvorfor ikke?</i></p>	Nei.
--	------

12 Andre relevante opplysninger	
<i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
<p>Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei</p> <p>Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?</p> <p><i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i></p>	<p>Ja, som følge av at Oslo Universitetssykehus, ved nyreseksjonen Rikshospitalet har vært initiativtaker til et compassionate use program (CUP) for sipavibart i Norge. Ansvarlig kliniker for CUP i Norge er Karsten Midtvedt, hvor Jon Riise, Anders Myhre og Malu Lian Hestalen er ansvarlige for onkologi og hematologi.</p> <p>Klinikere har ikke bidratt eller gitt innspill til denne anmodningen.</p>
<p>Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)?</p> <p>Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering.</p> <p>Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/</p>	<p>Nei</p>
<p>Andre relevante opplysninger?</p>	<p>Sipavibart er godkjent av Direktoratet for medisinske produkter til pasienter med nedsatt immunforsvar gjennom et compassionate use program (11), dvs. en avtale om bruk av legemidlet før det foreligger godkjent markedsføringstillatelse. AstraZeneca ønsker å trekke frem at en forutsetning for å få godkjent et CUP er at aktuelle pasienter ikke kan få tilfredsstillende behandling med dagens tilgjengelige legemidler. Godkjennelse av CUP er derfor en bekreftelse på at det foreligger et stort umøtt medisinsk behov for den aktuelle pasientpopulasjon.</p> <p>Avtalen med helseforetakene ble inngått 01.06.2024 (12), noe som gir en sårbar pasientgruppe tidlig tilgang på effektiv beskyttelse mot alvorlig covid-19-sykdom.</p> <p>11) https://www.dmp.no/contentassets/b71d6f2f34264dd7a22822deab47c201/compassionate-use-program_no_2024-04-30.pdf</p> <p>12) https://www.nyemetoder.no/49c161/contentassets/55df15e45e2a4e9083a95e751a772ff7/2024/oversikt-over-avtaler-til-sekretariatet-i-nye-metoder_05.06.2024.pdf</p>

Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	<p>Selv om covid-19 ikke lenger er klassifisert som en allmennfarlig, smittsom sykdom, vil sårbare grupper fortsatt ha behov for legemidler til forebygging og behandling. Nasjonal veileder for koronavirus fra 2022 sier at preeksponeringsprofylakse kun bør igangsettes etter en vurdering av den epidemiologiske situasjonen for smittespredning o.l. i områder som personene oppholder seg (7).</p> <p>Smal spesifisitet er et hovedproblem ved flere av de SARS-CoV-2 variant-spesifikke monoklonale antistoffene (8). Et variantbilde i stadig endring vil dermed påvirke både den relative og absolutte effekten som kan forventes av sipavibart. Videre vil smittetrykket i befolkningen påvirke den absolutte effekten av legemiddelet.</p> <p>Ingen av legemidlene som benyttes eller har vært benyttet til forebygging og behandling av covid-19 er metodevurdert.</p>
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	<p>Effekten av sipavibart, og dermed kostnadseffektiviteten, vil avhenge av sirkulerende virusvarianter og smittetrykk. Dette er faktorer som kan endre seg over relativt kort tid. Tidsbruken ved en metodevurdering av et enkeltlegemiddel, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, vil derfor ikke være hensiktsmessig for denne typen legemiddel.</p>

Kilder:

- 1: Anmodningsskjema fra leverandør
- 2: [Advarer om manglende effekt av monoklonale antistoff mot koronavirus \(www.dmp.no\)](http://www.dmp.no)
- 3: [Koronavaksine – håndbok for helsepersonell \(www.fhi.no\)](http://www.fhi.no)
- 4: [Vaksinasjon ved immunsvikt. \(www.fhi.no\)](http://www.fhi.no)
- 5: [▼ Paxlovid brukt samtidig med immundependende legemidler kan gi livstruende bivirkninger \(www.dmp.no\)](http://www.dmp.no)
- 6: [Aktuelle legemidler mot covid-19 i EU \(www.dmp\)](http://www.dmp.no)
- 7: [Koronavirus – beslutninger og anbefalinger: Legemiddelbehandling av covid-19. www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)
8. T1.2.5 Covid-19 / Koronavirus. (www.legemiddelhandboka.no)

Versjonslogg*	
Dato	Hva
08.10.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP
<p>*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.</p>	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2024_051 Sipavibart til forebygging av covid-19 hos pasienter med nedsatt immunforsvar (immunkompromitterte pasienter)	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<p>Ingen profylakse tilgjengelig.</p> <p>Ca 1/3 (n=ca1000) av de nyretransplanterte har ingen målbar eller meget dårlig SARS-CoV-2 IgG vaksinerespons til tross for 6 mRNA vaksiner eller mer.</p> <p>Disse pasientene vil være «at risk» mtp utvikling av alvorlig Covid-19 (sykehusinnleggelse/død) hvis de blir smittet dog avhengig av virusets virulens.</p>
<p>Plass i norsk klinisk praksis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>tillegg til</i> dagens behandling? <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<p>Viser til punkt 12 i søknaden.</p> <p>Da vi har såpas mange pas «at risk» har vi ved nyreseksjonen RH jobbet aktivt med å få sipavibart tilgjengelig allerede i høst og det har vi fått til i et CUP program. Det er nå 500 doser sipavibart i Norge men CUP programmet er «satt på vent» da ca 95% av sirkulerende SARS-CoV-2 virusvarianter (dvs i Sverige/USA da FHI ikke lenger analyserer) for øyeblikket er resistent mot sipavibart. Avhengig av R-faktor/neste virusmutasjon/grad av morbiditet etc kan det bli aktuelt å starte CUPen før jul 2024. Tilgjengelig sipavibart til bruk i CUPen har holdbarhet til ut jan 25.</p>
<p>Pasientpopulasjonen i Norge</p> <p>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<p>Nyretransplanterte, enkelte onkologisk og hematologiske pasienter samt noen andre organtransplanterte</p>
<p>Andre forhold</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med? 	<p>Hvis SARS-CoV-2 muterer og et annet virus dominerer utover høsten kan det hende at sipavibart har effekt. Vi vil da kun ha nok til</p>

	<p>en liten del av den populasjonen i Norge som kunne profitert på behandlingen.</p> <p>Vi forventer at det i fremtiden kommer nye monoklonale antistoffer rettet mot aktuelle SARS-CoV-2 virusmutasjoner. Tror det blir nærmest som «årets influensa vaksine» dvs en ny per år. Meget viktig at de da blir tilgjengelig i Norge- uten forsinkelser- for aktuelle pasientpopulasjoner.</p>
--	--

<p>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?</p>	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS-Rikshospitalet	Avd for transplantasjonsmedisin	Karsten Midtvedt, overlege

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2022_051 Sipavibart til forebygging av covid-19 hos pasienter med nedsatt immunforsvar	
Spørsmål	Faglige innspill
<p>Dagens behandling – alternativ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>	<p>Det foreligger ingen tilgjengelig forebyggende behandling mot covid-19 i dag annet enn vaksine. Vaksine har ofte dårlig effekt i gruppen immunsupprimerte. Organtransplanterte kan ofte ikke få tilgjengelig antiviral behandling med nirmatrelvir-ritonavir pga medikament-interaksjoner.</p>
<p>Plass i norsk klinisk praksis</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p>	<p>Det er behov så lenge antistoffet kan vise til effekt mot sirkulerende virusvarianter.</p>
<p>Pasientpopulasjonen i Norge</p> <p>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>	<p>Målgruppen vil være pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar, f.eks. organtransplanterte. Erfaring med likende preparater tidligere er det kun et lite mindretall av de som kan ha nytte av behandling som faktisk får den. Det kan skyldes manglende kunnskap hos leger, og manglende kunnskap og motivasjon hos pasienter.</p>
<p>Andre forhold</p> <ul style="list-style-type: none"> -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med? 	<p>Det må vurderes i hvilken grad det er sannsynlig med effekt mot sirkulerende virusvarianter også på lengre sikt enn kun noen mnd. Dette krever virologisk og</p>

	epidemiologisk kompetanse som bl.a finnes hos FHI.
--	--

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Medisinsk klinikk	Trond Bruun, seksjonsoverlege, Infeksjonsseksjonen

Saksnummer 155-24 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning om revurdering: ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) som supplement til en fettfattig diett og andre lipidsenkende legemidler, med eller uten LDL aferese hos voksne med homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Fra sekretariatet

- Metoden er lagt frem for beslutning flere ganger, også på bakgrunn av oppdaterte prisnotater.
- Den seneste beslutningen fra Beslutningsforum for nye metoder (19.06.2023) er som følger:
 1. Lomitapid (Lojuxta) innføres ikke til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.
 2. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er fortsatt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.
 3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

Kort om metoden fra anmodningen om revurdering:

- Den som anmoder om revurdering, er leverandøren som innehar markedsføringstillatelsen (MT): Chiesi Pharma AB
- Pasient grunnlaget: ca. 6 pasienter i dag
- Leverandør mener at det nå bør gjøres en metodevurdering med en kostnadseffektanalyse basert på behandlingssekvens i oppdaterte retningslinjer og effekt fra real-world evidence (RWE). Sammenligningsalternativet bør være standardbehandling inkludert aferesebehandling. I den opprinnelige vurderingen ble det aldri gjort en vurdering av pris ut fra kostnadseffektivitet. Lomitapid er et mer effektivt behandlingsalternativ sammenlignet med aferesebehandling og med betydelig mindre påvirkning på pasientenes og pårørendes behandlingsbyrde.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter: 3-4 kvartal 2024.

Egnehetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Lomitapid har tidligere vært til behandling i Beslutningsforum fire ganger. Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet, men i tidligere utredninger og saksfremlegg i Beslutningsforum har kostnader til aferese blitt belyst.
- Det finnes data som tilsier at enkelte pasienter vil redusere behandlingsfrekvensen av aferese ved samtidig behandling med lomitapid eller evinakumab. Enkelte pasienter vil imidlertid trolig måtte behandles med ukentlig aferese, samt lomitapid (og/eller evinakumab) for å nå behandlingsmål for LDL-C.
- Det kan foreligge data som muliggjør en kostnadseffektivitetsanalyse av lomitapid i kombinasjon med annen kolesterolsenkende behandling.
- Lomitapid og evinakumab har trolig sammenlignbar effekt på LDL-C på gruppenivå, men lomitapid har, ifølge klinikerinnspill i metodevurderingen av evinakumab, en mindre gunstig bivirkningsprofil.
- Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har nylig ferdigstilt en metodevurdering av evinakumab for tilsvarende indikasjon, og konkluderte med at den helseøkonomiske analysen var for usikker til å etablere en kostnadseffektivitetsratio. Usikkerheten er primært

knyttet til hvor stor effekt LDL-C-reduksjon har for fremtidige kardiovaskulære hendelser, livskvalitet og overlevelse. Denne usikkerheten vil fremdeles være til stede i en metodevurdering av lomitapid.

- Lomitapid er aktuell behandling for en svært begrenset pasientpopulasjon. DMP forventer ikke at en metodevurdering av lomitapid vil gi et vesentlig bedre beslutningsgrunnlag, enn det som allerede fremkommer i metodevurderingen av evinakumab. Det må derfor vurderes om det er god bruk av DMPs utredningsressurser å gjøre en egen metodevurdering av lomitapid.

Anmodning om revurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker en revurdering av en legemiddelindikasjon som tidligere er metodevurdert i Nye metoder, skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Utfylt anmodningsskjema for revurdering sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

En anmodning om revurdering skal gjelde samme populasjon som den opprinnelige vurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen populasjon eller en subpopulasjon, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes ([se nyemetoder.no](https://nyemetoder.no)).

Dersom det ikke foreligger nye kliniske data, kun ny pris, er det ikke nødvendig å anmode om revurdering. Ta da direkte kontakt med Sykehusinnkjøp¹.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder vurderer på bakgrunn av anmodningen om det er grunnlag for å gi et oppdrag om revurdering. Anmodningen må begrunnes.

Informasjon om Nye metoder finnes på nyemetoder.no. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**):

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	
Leverandør:	
Navn:	
Stilling:	
Telefon:	
E-post:	
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Informasjon om metoden anmodningen gjelder	
ID-nummer i Nye metoder	
Virkestoff	
Handelsnavn	

¹Epost til Sykehusinnkjøp: nyelegemidler@sykehusinnkjop.no

<p>Indikasjon</p> <p><i>En anmodning om revurdering skal gjelde samme populasjon som den opprinnelige vurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen populasjon eller en subpopulasjon, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes (se nyemetoder.no).</i></p>	
<p>Gjeldende beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder</p> <p><i>Dato?</i></p>	
<p>3 Grunnleggende forutsetninger for revurdering av legemidlet</p>	
<p>Klinisk praksis</p> <p><i>Er beskrivelsen av norsk klinisk praksis i den opprinnelige vurderingen fortsatt gjeldende, herunder komparator, forutgående behandling osv.</i></p> <p><i>Beskriv kort.</i></p>	
<p>Nye data for legemidlet</p> <p><i>Beskriv kort hvorfor det er grunnlag for en ny vurdering av legemidlet. Beskriv tilgjengelige nye data for legemidlet.</i></p>	
<p>Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk</p> <p><i>Tidspunkt må oppgis</i></p>	
<p>Nye data for komparator</p> <p><i>Beskriv eventuelle nye data for komparator</i></p>	
<p>Øvrige forhold</p> <p><i>Beskriv eventuelle andre forhold som er endret siden forrige vurdering</i></p>	

4 Nærmere om relevansen av nye data for legemidlet**Nye data**

Redegjør for de nye dataene sammenlignet med de opprinnelige resultatene som lå til grunn for gjeldende beslutning i Beslutningsforum.

Beskriv hvordan de nye dataene kan bidra til at prioriteringskriteriene kan bli oppfylt.

Preliminær PICO²	<p>P: I tråd med godkjent indikasjon.</p> <p>I: Lomitapid brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale.</p> <p>C: Dagens standardbehandling, dvs. lipidsenkende medikamenter (statiner, PCSK9 hemmere, ezetimib), samt aferese.</p> <p>O: Overlevelse, helse relatert livskvalitet, ressursbruk</p>
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	<p>Det kan foreligge data som muliggjør en kostnadseffektivitetsanalyse av lomitapid i kombinasjon med annen kolesterolsenkende behandling.</p> <p>DMP har imidlertid nylig ferdigstilt en metodevurdering av evinakumab for tilsvarende indikasjon, og konkluderte med at den helseøkonomiske analysen var for usikker til å etablere en kostnadseffektivitetsratio. Grunnet det begrensede datagrunnlaget på denne populasjonen (HoFH), blir alle estimater heftet med stor usikkerhet. Usikkerheten er primært knyttet til hvor stor effekt LDL-C reduksjon har for fremtidige kardiovaskulære hendelser, livskvalitet og overlevelse. Denne usikkerheten vil fremdeles være til stede i en metodevurdering av lomitapid.</p> <p>Lomitapid og evinakumab har trolig sammenlignbar effekt på LDL-C på gruppenivå³, men lomitapid har, ifølge klinikerinnspill i metodevurderingen av evinakumab, en mindre gunstig bivirkningsprofil (gastrointestinale problemer og levertoksisitet).</p> <p>Det finnes data som tilsier at enkelte pasienter vil redusere behandlingsfrekvensen av aferese ved samtidig behandling med lomitapid eller evinakumab, noe som vil redusere kostnadene tilknyttet aferese. Enkelte pasienter vil imidlertid trolig måtte behandles med ukentlig aferese, samt lomitapid (og/eller evinakumab) for å nå behandlingsmål for LDL-C.</p>
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	<p>Lomitapid er aktuell behandling for en svært begrenset pasientpopulasjon og DMP har tidligere vurdert kostnadseffektiviteten av evinakumab for samme pasientgruppe. DMP forventer ikke at en metodevurdering av lomitapid vil gi et vesentlig bedre beslutningsgrunnlag, enn det som allerede fremkommer i metodevurderingen av evinakumab. Det må derfor vurderes om det er god bruk av DMPs utredningsressurser å gjøre en egen metodevurdering av lomitapid.</p>

² Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1002/resources/evinacumab-for-treating-homozygous-familial-hypercholesterolaemia-in-people-12-years-and-over-pdf-2973528209936581>

Versjonslogg*

Dato	Hva
08.10.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Saksnummer: (xxx-2x fylles ut av sekretariatet)

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	11.10.2024

Oppdrag vedrørende ID2022_064 alglukosidase alfa (Myozyme) til Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel)

Hva saken omhandler

Bestillerforum for nye metoder har bedt om en kostnad-nytte-vurdering av alglukosidase alfa (Myozyme) til langsiktig enzymerstatningsterapi, hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre, med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel).

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) mener at en kostnad-nytte-analyse av Myozyme, mot «beste standard støttebehandling» som sammenligningsalternativ, vil kunne belyse hvilket prisnivå for Myozyme som gjør at kostnadene står i et rimelig forhold til nytten og sykdommens alvorlighet. DMP mener også at det i motsetning til hva leverandøren hevder finnes klinisk dokumentasjon som kan være egnet for en kostnad-per-QALY analyse.

Leverandør Sanofi har i flere skriftlig innspill, bekreftet at de ikke kommer til å levere den etterspurte dokumentasjonen som er bestilt på Myozyme. Leverandør ønsker å endre bestillingen til en forenklet evaluering av effekt og kostnader. Bestillerforum satte en frist for leverandør til å levere dokumentasjon til 1. april 2024.

Bakgrunn

Saken ble diskutert i interregionalt fagdirektørmøte i mars 2024 og fagdirektørene foreslo at aktørene i Nye metoder skulle gå i dialog med fagmiljøet for å vurdere å skille på infantil og late onset, alternativt se på subgrupper og hvem som utvikler alvorlig sykdom.

Nye metoder hadde et møte med fagmiljøet i mai 2024 og deretter ble saken tatt opp på nytt i interregionalt fagdirektørmøte i juni 2024 med følgende konklusjon:

Bestillerforum for nye metoder har bedt om en kostnad-nytte-vurdering av alglukosidase alfa (Myozyme) til langsiktig enzymerstatningsterapi, hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre, med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel). Nye metoder avventer kostnadsnotat fra produsent.

Fagdirektørene anbefalte at saken tas opp i Bestillerforum for nye metoder og at det bestilles en ny metodevurdering hos DMP som ser på effekt hos de infantile med start- og stoppkriterier

Forslag til videre saksgang

I tråd med fagdirektørenes konklusjon bestilles en ny metodevurdering hos DMP som ser på effekt hos de pasienter med den infantile formen av Pompes sykdom med start- og stoppkriterier.

Den eksisterende bestillingen, ID2022_064 Alglukosidase alfa (Myozyme), sendes til beslutning på grunn manglende innsendelse av dokumentasjon og leverandøren har meddelt at de ikke kommer til å levere etterspurt dokumentasjon.

Vedlegg:

- Saksnotat til interregionalt fagdirektørmøte 17.06.2024 (*unntatt offentlighet*)

Saksnummer: 157-24

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for nye metoder og Folkehelseinstituttet
Dato:	11.10.2024

**Oppdragene: Robotassistert kirurgi til bruk ved prostatektomi (ID2022_131), hysterektomi (ID2022_132) og rektumreseksjon (ID2022_133).
Metodevurderinger fra Folkehelseinstituttet til utkvittering.****Hva saken omhandler**

Bestillerforum for nye metoder ga 26.09.2022 Folkehelseinstituttet (FHI) oppdrag om å gjennomføre fullstendige metodevurderinger for følgende tre metoder om robotassistert kirurgi (sak 168-22):

- ID2022_131 Robotassistert kirurgi til bruk ved prostatektomi
- ID2022_132 Robotassistert kirurgi til bruk ved hysterektomi
- ID2022_133 Robotassistert kirurgi til bruk ved rektumreseksjon

I møtet i Bestillerforum 20.11.2023 besluttet Bestillerforum følgende (sak 175-23): For metodevurderingene om hysterektomi (ID2022_132) og rektumreseksjon (ID2022_133) kan kostnadsbeskrivelser basert på historiske prisdata brukes, men det vil ikke utarbeides helseøkonomiske modeller for disse bruksområdene. For prostatektomi (ID2022_131) bes FHI om å utvikle en helseøkonomisk modell og beregne en ICER ut fra nåværende priser med mulighet for å oppdatere for eventuelle endringer i anskaffelseskostnader.

FHI har nå utarbeidet de tre metodevurderingsrapportene og ber Bestillerforum om å utkvittere oppdragene.

Forslag til beslutning

Bestillerforum for nye metoder utkvitterer oppdragene om robotassistert kirurgi (ID2022_131, ID2022_132 og ID2022_133). Rapportene sendes videre til de regionale helseforetakene som forbereder saken for beslutning.

Vedlegg:

1. ID2022_131 Robotassistert kirurgi til bruk ved prostatektomi_metodevurdering (off. versjon)
2. ID2022_131 Robotassistert kirurgi til bruk ved prostatektomi _kostnadseffektivitet (off. versjon)
3. ID2022_132 Robotassistert kirurgi til bruk ved hysterektomi _metodevurdering (off. versjon)
4. ID2022_132 Robotassistert kirurgi til bruk ved hysterektomi benigne indikasjoner_forenklet metodevurdering (off. versjon)
5. ID2022_133 Robotassistert kirurgi til bruk ved rektumreseksjon _metodevurdering (off. versjon)

RAPPORT

2024

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Robotassistert prostataktomi ved prostatakraft

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Robotassistert prostatektomi ved prostatakraft: En metodevurdering

English title Robot-assisted prostatectomy for prostate cancer: A health technology assessment

Ansvarlig Guri Rørtveit, direktør

Forfattere Jon-Vidar Gaustad, prosjektleder,
Geir Smedslund,
Christine Hillestad Hestevik,
Hilde Risstad,
Gunhild Hagen,
Ingrid Harboe,
Vida Hamidi,
Fawaz Chaudhry

ISBN 978-82-8406-443-7

Publikasjonstype Fullstendig metodevurdering

Antall sider 67 (93 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Beslutningsforum for nye metoder

Emneord(MeSH) Prostatic Neoplasms; Prostatectomy; Robotic Surgical Procedures

Sitering Gaustad JV, Smedslund G, Hestevik CH, Risstad H, Hagen G, Harboe I, Hamidi V, Chaudry F. Robotassistert prostatektomi ved prostatakraft: En metodevurdering. [Robot-assisted prostatectomy for prostate cancer: A health technology assessment] –2024. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2024.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUDESKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY	10
FORORD	13
INNLEDNING	16
Prostatakreft	16
Beskrivelse av tiltaket	17
Hvorfor er det viktig å utføre denne metodevurderingen?	18
Mål og problemstilling	19
METODE - KLINISK EFFEKT OG SIKKERHET	20
Prosjektplan	20
Inklusjonskriterier	20
Litteratursøk	21
Utvelging av studier	22
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	22
Uthenting av data	23
Analyser	24
Vurdering av tillit til resultatene	25
Involvering av kliniske fageksperter, brukere og andre interessenter	26
RESULTATER – KLINISK EFFEKT OG SIKKERHET	28
Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier	28
Beskrivelse av de inkluderte studiene	29
Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene	32
Effekter – operasjonsrelaterte utfall	34
Effekter – funksjonelle og pasientrapporterte utfall	40
Effekter – onkologiske utfall	46
ORGANISERING	50
DISKUSJON	54
Hovedfunn	54

Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelig?	55
Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?	55
Styrker og svakheter ved denne metodevurderingen	57
Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier	58
Resultatenes betydning for praksis	59
Behov for nye studier?	60
KONKLUSJON	62
REFERANSER	63
VEDLEGG 1: SØKESTRATEGI	68
VEDLEGG 2: BRUK AV MASKINLÆRING	71
VEDLEGG 3: EFFEKTESTIMAT FOR UNDERGRUPPER, OG UTFALLENE LIVSKVALITET, ANGST OG DEPRESJON	72
VEDLEGG 4: GRADE-TABELLER OG STATISTISK STYRKEBEREGNING	74
VEDLEGG 5: STUDIER EKSKLUDERT ETTER FULLTEKSTVURDERING	81

Hovedbudskap

Kreft i prostata er den vanligste kreftformen blant menn i Norge, og om lag 5000 menn får denne diagnosen hvert år. Den vanligste kurative behandlingen er å fjerne hele prostata med sædblærer (radikal prostatektomi). Prostatektomi kan i prinsippet gjøres med åpen kirurgi, konvensjonell laparoskopi (kikkhullskirurgi) eller robotassistert kirurgi. Robotassistert kirurgi har vært den dominerende operasjonsmetoden for prostatakreft i Norge i flere år, men operasjonsmetoden har ikke blitt metodevurdert for prostatakreft eller andre indikasjoner i en norsk sammenheng. I denne metodevurderingen har vi sammenlignet robotassistert og åpen prostatektomi for prostatakreft.

Vi fant at robotassistert prostatektomi:

- Fører til kortere operasjonstid og mindre blodtap
- Gir liten eller ingen forskjell i urin- og erektil funksjon
- Trolig gir kortere liggetid på sykehus og mindre postoperativ smerte
- Trolig medfører bedre overlevelse
- Muligens fører til færre komplikasjoner og reinnleggelser, mindre tilbakefall og mindre behov for tilleggsbehandling

Dette innebærer at robotassistert prostatektomi gir fordeler for operasjonsrelaterte utfall og trolig bedre overlevelse. Samtidig gir robotassistert og åpen prostatektomi sammenlignbare resultater for viktige funksjonelle utfall som urin- og erektil funksjon. Helsegevinstene bør vurderes opp mot kostnader. Arbeidet med en helseøkonomisk vurdering pågår, og vil publiseres i en egen rapport.

Tittel:

Robotassistert prostatektomi ved prostatakreft: En metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder

Når ble litteratursøket avsluttet?

April 2023

Fagfellevurdering:

Ola Berger Christiansen, Overlege ved Urologisk seksjon, Sykehuset Innlandet - Hamar.

Eirik Kjøbli, Overlege ved Seksjon for urologi, St. Olavs Hospital.

Jan Marcus Sverre, Folkehelseinstituttet.

Sammendrag

Innledning

Kreft i prostata er den vanligste kreftformen blant menn i Norge, og om lag 5000 menn får denne diagnosen hvert år. Sykdomsforløpet ved prostatakreft varierer betydelig. I mange tilfeller utvikler kreften seg langsomt og pasientene dør av andre årsaker. I andre tilfeller kan sykdommen utvikle seg raskt og spre seg til skjelett og andre organer. Pasienter som ikke har lavrisiko sykdom, og sykdom begrenset til prostata, kan tilbys operasjon der en fjerner prostata og sædblærer (radikal prostatektomi). Prostatektomi kan i prinsippet gjøres med åpen kirurgi, konvensjonell laparoskopi (kikkhullskirurgi) eller robotassistert laparoskopi. Robotassistert kirurgi har vært den dominerende operasjonsmetoden for prostatakreft i Norge i flere år, men operasjonsmetoden har ikke blitt metodevurdert for prostatakreft eller andre indikasjoner i en norsk sammenheng.

Hensikt

Hensikten med denne metodevurderingen var å undersøke klinisk effekt og sikkerhet for robotassistert prostatektomi for pasienter med prostatakreft. Tiltaket ble sammenlignet med åpen prostatektomi. I tillegg utarbeides en modellbasert helseøkonomisk evaluering som vil publiseres i egen rapport.

Metode

Vi gjennomførte et systematisk litteratursøk i relevante databaser. To prosjektmedarbeidere leste titler, sammendrag og relevante artikler i fulltekst og vurderte publikasjonene mot inklusjonskriteriene. Vi benyttet det digitale verktøyet EPPI-Reviewer i seleksjonsprosessen, og brukte maskinlæringsfunksjoner for å effektivisere prosessen. Én prosjektmedarbeider hentet ut og analyserte data fra de inkluderte studiene, og en annen kontrollerte dataauthenticeringen. To prosjektmedarbeidere vurderte risiko for systematiske skjevheter i primærstudiene og vurderte tilliten til hvert resultat ved hjelp av GRADE. Vi vurderte også overføringsverdi til norsk sammenheng. Vi innhentet informasjon om organisering av robotkirurgi ved tre norske sykehus fra kliniske fagekspertter (Haukeland universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord-Norge - Tromsø, og Akershus universitetssykehus).

Resultater

Vi inkluderte én RCT med 326 deltakere og 16 ikke-randomiserte studier med til sammen 138 162 deltakere. Studiene ble gjennomført i Australia, Sverige, USA, Tyskland,

Frankrike, Østerrike, Storbritannia og Canada. Alle studiene sammenlignet robotassistert prostatektomi med åpen prostatektomi for pasienter med prostatakrefte. Vi fant at robotassistert prostatektomi fører til kortere operasjonstid, mindre blodtap og liten eller ingen forskjell i urin- og erektil funksjon (Oppsummeringstabell). Robotassistert prostatektomi gir trolig også kortere liggetid på sykehus, mindre postoperativ smerte og bedre overlevelse enn åpen prostatektomi (Oppsummeringstabell). Videre kan robotassistert prostatektomi muligens gi mindre komplikasjoner, færre reinnleggelser, lavere kortidsmortalitet, mindre anastomosestriktur, færre tilbakefall, mindre behov for tilleggsbehandling og liten eller ingen forskjell i risiko for lyskebrokk sammenlignet med åpen prostatektomi. Basert på tilgjengelig dokumentasjon er det ikke mulig å avgjøre om robotassistert prostatektomi påvirker risiko for positive kirurgiske marginer og arrbrokk.

Oppsummeringstabell

Utfall	Forventede absolutte effekter (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til effektestimaten (GRADE)	Kommentarer
	Åpen kirurgi	Robotassistert teknikk				
Operasjonsrelaterte utfall						
Operasjonstid	234 min	MD 32,3 min lavere (42,3 lavere til 22,3 lavere)	-	308 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HØY	
Blodtap	1338 ml	MD 894 ml lavere (999 lavere til 789 lavere)	-	308 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HØY	2 ikke-RCT (n = 10610) rapp. utfallet, begge pekte i samme retning
Liggetid på sykehus	3,27 dager	MD 1,72 dager lavere (2,19 lavere til 1,25 lavere)	-	308 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	2 ikke-RCT (n = 29275) rapp. utfallet, begge pekte i samme retning
Funksjonelle utfall						
Urinfunksjon (12 mnd)	90,8	MD 0,77 lavere (1,51 lavere til 3,11 høyere)	-	281 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HØY	3 ikke-RCT (n = 13270) rapporterte utfallet, ingen fant effekt
Erektil funksjon (12 mnd)	42,3	MD 0,23 høyere (5,69 lavere til 6,15 høyere)	-	281 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HØY	3 ikke-RCT (n = 9870) rapporterte utfallet, ingen fant effekt
Postoperativ smerte (24 t)	5,83	MD 1,23 lavere (1,76 lavere til 0,7 lavere)	-	303 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	
Onkologiske utfall						
Overlevelse (risiko for død)	57 per 1 000	15 færre per 1 000 (20 færre til 11 færre)	HR 0,73 (0,65 til 0,81)	26 944 (2 ikke-RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	

KI: konfidensintervall; MD: gjennomsnittsforskjell; n: antall deltakere; RCT: randomisert studie; HR: hazard ratio

Vi har nedgradert tilliten til effektestimaten for: a: bredt KI; b: moderat risiko for systematisk skjevhet

Urinfunksjon og erektil funksjon ble målt med spørreskjemaet Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC). Skalaen går fra 0 til 100 og høye verdier innebærer god funksjon. Smerte ble målt med Surgical Pain Score, en skala fra 0-10 der 10 indikerer verst tenkelige smerte. For overlevelse gjengir forventet absolutt effekt risikoen for død, beregnet fra risikoen i kontrollgruppe (justert) og hazard ratio (justert).

Robotkirurgisystemene ble delt mellom ulike fagdisipliner ved alle de tre eksempel-sykehusene. Fordeling av operasjonstid og antall operasjoner varierte mellom sykehusene. To av sykehusene brukte samme oppsett av operasjonsteam for robotassistert og tradisjonell kirurgi, mens det siste sykehuset erstattet en av to kirurger med en spesialutdannet operasjonssykepleier ved robotassistert prostatektomi og hysterektomi. Dette tiltaket var ressursbesparende og frigjorde kirurgkapasitet.

Diskusjon

Vi har sannsynligvis identifisert alle studier som oppfyller inklusjonskriteriene med vårt systematiske søk og seleksjon. Vi inkluderte bare én RCT, men inkluderte i tillegg 16 ikke-randomiserte studier som hadde justert resultatene sine for viktige konfunderende faktorer. RCT-en og de ikke-randomiserte studiene ble sammenstilt hver for seg (i separate metaanalyser), men resultatene fra de to studietypene pekte i samme retning og kompletterte hverandre. Vi ekskluderte ikke-randomiserte studier uten tilstrekkelig justering for viktige konfunderende faktorer. Dette innebærer at kunnskapsgrunnlaget i metodevurderingen er basert på de sikreste, tilgjengelige resultatene. Det er imidlertid en svakhet at det bare er gjennomført én RCT som oppfyller inklusjonskriteriene våre.

Resultatet av kirurgiske inngrep kan påvirkes betydelig av kirurgens erfaring og ferdigheter. Både ved robotassistert og åpen prostatektomi gjennomgår kirurger en opplæringsfase, og dette kompliserer sammenligning av operasjonsmetodene. Vi ekskluderte studier der kirurger åpenbart var i opplæringsfase, men flere av de inkluderte ikke-randomiserte studiene beskrev ikke kirurgenes erfaring. I disse studiene er det nærliggende å anta at både erfarne kirurger og kirurger i opplæringsfase er inkludert. Siden de fleste studiene ble gjennomført i den første tiårsperioden etter innføring av robotassistert kirurgi, kan kirurgene ha hatt mindre erfaring med robotassistert enn åpen teknikk. Dette kan innebære at fordeler ved robotassistert prostatektomi er underdrevet i denne metodevurderingen.

Robotassistert kirurgi er fullstendig dominerende som operasjonsmetode for behandling av prostatakraft i Norge, og har vært det i flere år. I vår metodevurdering fant vi at robotassistert prostatektomi gav fordeler for både operasjonsrelaterte og onkologiske utfall, og sammenlignbare resultater for viktige funksjonelle utfall. Fordelene kan ha stor betydning for den enkelte pasient, og kan også redusere ressurs- og tidsbruk knyttet til pasientoppfølging i helsevesenet.

Det er en nasjonal og internasjonal trend at robotassistert kirurgi tas i bruk for stadig flere indikasjoner. Vår metodevurdering om robotassistert prostatektomi for prostatakraft kan sammenlignes med kunnskapsgrunnlaget for andre indikasjoner. Slike sammenligninger kan være nyttig ved beslutninger om å innføre robotassistert kirurgi for nye indikasjoner, og for å prioritere tilgang til robotkirurgisystemer mellom allerede godkjente indikasjoner.

Konklusjon

Robotassistert prostatektomi gav fordeler for operasjonsrelaterte og onkologiske utfall og sammenlignbare resultater for viktige funksjonelle utfall, når operasjonsmetoden ble sammenlignet med åpen prostatektomi for pasienter med prostatakraft.

Fordelene bør vurderes opp mot kostnader. Arbeidet med en helseøkonomisk vurdering av robotassistert prostatektomi pågår, og vil publiseres i en egen rapport.

Key messages

Prostate cancer is the most common cancer among men in Norway, and approximately 5,000 men are diagnosed with prostate cancer each year. The most common curative treatment is surgical removal of the prostate and the seminal vesicles (radical prostatectomy). Prostatectomy may, in principle, be performed by open surgery, conventional laparoscopy, or robot-assisted laparoscopy. Robot-assisted prostatectomy has been the dominating surgical approach for prostate cancer in Norway for several years, but the technique has not been evaluated in a health technology assessment (HTA) within a Norwegian context. In this HTA we compared robot-assisted and open prostatectomy for prostate cancer.

We found that robot-assisted prostatectomy:

- Led to shorter operation time and less blood loss
- Resulted in small or no differences in urine and erectile function
- Probably led to shorter hospital stay and less postoperative pain
- Probably led to improved survival
- Possibly resulted in fewer complications and readmissions, fewer recurrences and reduced the need for additional treatment

The findings suggest that robot-assisted prostatectomy resulted in benefits for surgery-related outcomes as well as improved survival. Robot-assisted and open prostatectomy had comparable results for the important functional outcomes urine and erectile function. The benefits should be evaluated against the costs of the two techniques. A health economic evaluation is being conducted and will be published in a separate report.

Title:

Robot-assisted prostatectomy for prostate cancer - a health technology assessment

Publisher:

The Norwegian Institute of Public Health conducted the HTA which was commissioned by the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Care Service in Norway

Updated:

Last search for studies: April, 2023.

Peer reviewers:

Ola Berger Christiansen, Sykehuset Innlandet - Hamar.

Eirik Kjøbli, St. Olavs Hospital.

Jan Marcus Sverre, Norwegian Institute of Public Health.

Executive summary

Introduction

Prostate cancer is the most common cancer among men in Norway, and approximately 5,000 men are diagnosed with prostate cancer each year. The progression of the disease varies substantially. In many cases, the cancer develops slowly, and patients die of other causes than prostate cancer. In other cases, the disease develops rapidly and frequently spreads to bones and other organs. Patients that do not have low risk prostate cancer, but have cancer confined to the prostate, can be offered surgical removal of the prostate and the seminal vesicles (radical prostatectomy). Prostatectomy may, in principle, be performed by open surgery, conventional laparoscopy, or robot-assisted laparoscopy. Robot-assisted prostatectomy has been the dominating surgical approach for prostate cancer in Norway for several years, but the technique has not been evaluated in a health technology assessment (HTA) within a Norwegian context.

Objective

The purpose of this HTA was to evaluate the clinical effects and safety of robot-assisted prostatectomy for prostate cancer. Robot-assisted prostatectomy was compared to open prostatectomy. A companion health economic evaluation is being conducted and will be published in a separate report.

Method

We conducted a systematic literature search in relevant databases. Two researchers assessed titles, abstracts, and full texts of potentially relevant references against the inclusion criteria. We used EPPI-Reviewer in the selection process and its machine learning functionalities to streamline the screening process. One researcher extracted and analyzed data from the included studies, and another checked the data extraction. Two researchers independently assessed the methodological quality and assessed our confidence in the results using GRADE. We also assessed the transferability to the Norwegian context. We collected information from clinical experts about the organization of robot-assisted surgery in three Norwegian hospitals (Haukeland universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord-Norge - Tromsø, and Akershus universitetssykehus).

Results

We included one RCT with 326 patients and 16 non-randomized studies with 138 162 patients (in total). The studies were conducted in Australia, Sweden, the USA, Germany, France, Austria, the UK, and Canada. All studies compared robot-assisted prostatec-

tomy to open prostatectomy. Robot-assisted prostatectomy resulted in shorter operation time, less blood loss, and small or no differences in urine and erectile function (Summary of findings table). Robot-assisted prostatectomy probably also led to shorter hospital stay, less postoperative pain, and improved survival (Summary of findings table). Additionally, robot-assisted prostatectomy may result in fewer complications, fewer readmissions, lower short-term mortality, fewer anastomotic strictures, fewer recurrences, reduced need of additional treatment, and small or no differences in risk of inguinal hernia, when compared to open prostatectomy. Based on the available documentation, it is not possible to judge whether robot-assisted prostatectomy alters the risk of incisional hernia and positive surgical margins.

Summary of findings

Outcome	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% KI)	Number of patients (studies)	Certainty (GRADE)	Comments
	Open prost.	Robot-assisted prost.				
Surgery-related outcomes						
Operation time	234 min	MD 32.3 min lower (42.3 lower to 22.3 lower)	-	308 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Blood loss	1338 ml	MD 894 ml lower (999 lower to 789 lower)	-	308 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	2 non-RCT (n = 10610) reported the outcome, both agreed with RCT
Length of hospital stay	3.27 days	MD 1.72 days lower (2.19 lower to 1.25 lower)	-	308 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	2 non-RCT (n = 29275) reported the outcome, both agreed with RCT
Functional outcomes						
Urine function (12 months)	90.8	MD 0.77 lower (1.51 lower to 3.11 higher)	-	281 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	3 non-RCT (n = 13270) reported the outcome, none found effect
Erectile funct. (12 months)	42.3	MD 0.23 higher (5.69 lower to 6.15 higher)	-	281 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	3 non-RCT (n = 9870) reported the outcome, none found effect
Postoperative pain (24 h)	5.83	MD 1.23 lower (1.76 lower to 0.7 lower)	-	303 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
Oncological outcomes						
Survival (risk of death)	57 per 1 000	15 fewer per 1 000 (20 fewer to 11 fewer)	HR 0.73 (0.65 to 0.81)	26 944 (2 non-RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	

CI: confidence interval; prost.: prostatectomy; MD: mean difference; RCT: randomized controlled trial; h: hours; HR: hazard ratio.

We have downgraded the certainty in effect estimates due to: a: wide CI; b: moderate risk of bias

Urine function and erectile function were assessed with the questionnaire Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC). EPIC has a 0-100 scale where high values indicate good function. Pain was assessed by Surgical Pain Score, which has a 0-10 scale where 10 indicates the worst thinkable pain. For survival, the anticipated absolute effect is the risk of death which was calculated from the risk in the control group (unadjusted) and the hazard ratio (adjusted).

The robotic surgery units were used for multiple indications at all three hospitals. The operating time assigned for the various indications and the number of procedures varied between the hospitals. Two hospitals used the same type of surgical team for robot-assisted and traditional surgery, whereas the third hospital replaced one of two surgeons with a specialized nurse for robot-assisted prostatectomy and hysterectomy. This approach produced cost savings and released surgeon capacity.

Discussion

We have probably identified all studies that meet our inclusion criteria by our systematic literature search and selection. Only one RCT was included, but we also included 16 non-randomized studies that had adjusted their results for important confounders. The RCT and the non-randomized studies were analysed separately (in separate meta-analyses), and the results from the different study types were consistent and reinforced each other. We excluded non-randomized studies without sufficient adjustment for important confounders. This suggests that this HTA is based on the most reliable available results. Nevertheless, it remains a weakness that only one RCT that met the inclusion criteria was identified.

Surgical results may be substantially influenced by the surgeons' experience and skills. For both robot-assisted and open prostatectomy, the surgeons experience a learning curve which complicates any comparison of the techniques. We excluded studies where surgeons obviously were in a learning phase, but several of the non-randomized studies did not describe the surgeons' experience levels. In these studies, it is fair to assume that both experienced and inexperienced surgeons were included. Because most studies were conducted within the first decade after the introduction of robotic surgery, surgeons may have been less experienced with robot-assisted than with open surgery. This suggests that possible gains with robotic surgery may have been underestimated in this HTA.

Robot-assisted prostatectomy has been the dominating surgical approach for prostate cancer in Norway for several years. Our HTA found that this approach led to improvements in both surgery-related and oncological outcomes, and yielded comparable results to open prostatectomy for important functional outcomes. The improvements may have great impact for individual patients and may reduce resources and time spent on patient follow-up in the health care service.

Robot-assisted is continuously introduced to new indications in Norway and internationally. Our HTA of robot-assisted prostatectomy for prostate cancer may be compared with the evidence available for other indications. Such comparisons may be useful when deciding whether robot-assisted surgery should be introduced for new indications, and to prioritize access to robotic surgery systems between approved indications.

Conclusion

Robot-assisted prostatectomy led to benefits for both surgery-related and oncological outcomes, and yielded comparable results for important functional outcomes when compared to open prostatectomy.

The benefits of robot-assisted prostatectomy should be evaluated against its costs. We are conducting a companion health economic evaluation that will be published in a separate report.

Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en metodevurdering av robotassistert prostatektomi. FHI fikk også i oppdrag å utarbeide tilsvarende metodevurderinger for robotassistert hysterektomi og rektumreseksjon. Disse metodevurderingene publiseres i egne rapporter. De regionale helseforetakene ønsker en strategisk tilnærming for innføring og bruk av robotkirurgisystemer i spesialisthelsetjenesten i Norge. De tre metodevurderingene skal brukes som kunnskapsgrunnlag for dette arbeidet.

I denne metodevurderingen sammenlignes robotassistert prostatektomi med prostatektomi ved åpen kirurgi, for personer med prostatakreft. Rapporten inneholder en systematisk oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet og en beskrivelse av organisering av robotkirurgi. Vi utarbeider også en modellbasert helseøkonomisk evaluering av robotassistert prostatektomi. Denne vil ferdigstilles senere og publiseres i en egen rapport (se også aktivitetslogg under).

Prosjektgruppen har bestått av medarbeidere fra FHI. 1.januar 2024 ble deler av prosjektgruppen flyttet til Direktoratet for medisinske produkter (DMP) i forbindelse med en omorganisering av den norske helseforvaltningen. Prosjektmedlemmene som flyttet fortsatte arbeidet med metodevurderingene fra DMP. Prosjektgruppen har bestått av Jon-Vidar Gaustad (prosjektleder og ansvarlig for klinisk effekt og sikkerhet, FHI/DMP), Geir Smedslund (klinisk effekt og sikkerhet, FHI/DMP), Christine Hillestad Hestevik (klinisk effekt og sikkerhet, FHI), Hilde Ristad (klinisk effekt og sikkerhet, FHI), Gunhild Hagen (ansvarlig for helseøkonomi, FHI), Ingrid Harboe (litteratursøk, FHI), Vida Hamidi (helseøkonomi, FHI/DMP) og Fawaz Tariq Chaudhry (helseøkonomi, FHI/DMP), Kontaktpunkt i ledelsen har vært Kjetil Gundro Brurberg (FHI) og Kåre Birger Hagen (FHI).

Eksterne bidragsyttere

En ekstern faggruppe bestående av kliniske eksperter fra de regionale helseforetakene har deltatt i arbeidet med metodevurderingen:

- Alfred Honoré, overlege urologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus
- Erling Aarsæther, overlege urologisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge
- Marius Roaldsen, overlege urologisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge
- Fredrik Ottosson, overlege seksjon for onkologisk urologi, Oslo universitetssykehus (OUS). Ottosson bidro som representant for OUS fram til 04.09.2023, og som frittstående ekspert etter dette (ansatt i Volvat fra 04.09.2023)

Vi takker fageekspertene for stort engasjement, godt samarbeid, gode faglige diskusjoner og viktige innspill.

En stor takk til Lars Martin Rekkedal ved Sykehuset Innlandet Hamar, og Stig Müller ved Akershus universitetssykehus, for informasjon om kostnader og organisering av robotkirurgi. Vi har også fått informasjon om kostnader fra Helsedirektoratet, Sykehusinnkjøp HF og rådgivere som har vært involvert i anskaffelser av robotkirurgisystemer for Helse Sør-Øst. Vi takker for disse viktige bidragene.

Brukerrepresentanter fra Prostataforeningen har bidratt i arbeidet:

- Daniel Ask styreleder i Prostatakraftforeningen
- Egil Egge styremedlem i Prostatakraftforeningen

Vi har hatt dialog med følgende leverandører av robotkirurgisystemer i dette arbeidet: Intuitive, Medtronic og CRM Surgical.

Vi takker brukerrepresentantene og leverandørene for viktige innspill.

Takk til kollega og bibliotekar Elisabet Hafstad for kvalitetssjekk av litteratursøket, og til Line Holtet Evensen for bidrag i oppstartsfasen av prosjektet.

Takk til eksterne fagfeller Ola Berger Christiansen (Sykehuset Innlandet) og Eirik Kjøbli (St. Olavs Hospital) og intern fagfelle Jan Marcus Sverre (FHI) som har gjennomgått og gitt innspill til metodevurderingen.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere, eksterne fageekspert, brukerrepresentanter og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Alle har erklært seg habile.

Vi informerer likevel om at alle fageekspertene som har bidratt i metodevurderingen, har fått obligatorisk opplæring og sertifisering i bruk av Intuitive sine robotkirurgisystemer. Dette innebærer at fageekspertene har fått dekket reise og opphold til Intuitives kurs, av Intuitive. En av fageekspertene oppga i tillegg å ha fått honorar fra Intuitive for et foredrag i 2021. En av de eksterne fagfellene oppgir å ha hatt konsulentoppdrag for Intuitive for opplæring i robotassistert prostatektomi og cystektomi (proktor-avtale). Fagfellen oppgir å ha mottatt honorar for undervisning per oppdrag i størrelsesorden 10000-15000 NOK.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Kjetil Gundro Brurberg
avdelingsdirektør

Jon-Vidar Gaustad
prosjektleder

Aktivitetslogg:

- 26.09.2022: FHI får i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en metodevurdering av robotassistert prostatektomi.
- Desember 2022: Innledende møter med kliniske fagekspertter.
- Mars 2023. Formelt oppstartsmøte med kliniske fagekspertter. Inklusjonskriterier diskutert og bestemt.
- 20.03.2023: FHI orienterer Bestillerforum om prosjektplan og framdrift i prosjekt.
- 21.03.2023: Prosjektplan publisert.
- 28.08.2023: FHI orienterer Bestillerforum om framdrift i prosjekt.
- 20.11.2023: FHI ber Bestillerforum om innspill på hvilke helseøkonomiske analyser som er hensiktsmessig å gjennomføre. FHI bes om å utvikle en helseøkonomisk modell og beregne en ICER ut fra nåværende priser. Valget innebærer at helseøkonomiske analyser vil være klare mai 2024.
- 01.01.2024: Deler av prosjektgruppen flyttes fra FHI til Direktoratet for medisinske produkter (DMP) i forbindelse med omorganisering av den norske helseforvaltningen.
- 05.04.2024: FHI leverer metodevurdering med oppsummering av dokumentasjonsgunnlag for klinisk effekt og sikkerhet samt beskrivelse av organisering av robotassistert kirurgi ved norske sykehus, til Nye metoder.

Innledning

Prostatakraft

Prostatakjertelen (blærehalskjertelen) ligger dypt inne i bekkenhulen, like under urinblæren. Den øvre delen av urinrøret og de to sædlederne går gjennom kjertelen. Hovedfunksjonen til prostata er å produsere og frigjøre prostatasekret til urinrøret under sæduttømming (ejakulasjon). Dette muliggjør vannlating og ejakulasjon i samme organ, og hindrer urinlekkasje og refluks av urin til sædblæreene. Prostatasekret bidrar til å holde sæd flytende (1).

Kreft i prostata er den vanligste kreftformen blant menn i Norge, og om lag 5000 menn får denne diagnosen hvert år (2). Prostatakraft er en sykdom som i hovedsak rammer eldre menn. Median alder ved diagnose er 70 år (3). Siden starten av 1950-tallet er forekomsten av prostatakraft mer enn firedoblet (2). En del av økningen skyldes at vi lever lenger. I tillegg tilskrives en del av økningen tidligere deteksjon som følge av hyppigere og mer omfattende helsesjekker. Spesielt måling av prostataspesifikt antigen (PSA) i blodprøver har bidratt til at prostatakraft oppdages tidligere. Fra 2000-tallet har man sett en stabilisering av insidensraten, og i den siste femårsperioden (2018-2022) har det vært en svak nedgang (2).

I 2021 døde 895 menn av prostatakraft i Norge (4). Prognosene er likevel gode for prostatakraft. Fem og ti års relativ overlevelse er så høy som 96 og 89 prosent. Alvorlighetsgraden til prostatakraft varierer fra varianter som utvikler seg svært langsomt og som få dør av, til former som vokser hurtig og ofte sprer seg til skjelettet og andre organer. Pasienter med lavrisiko prostatakraft bør ikke tilbys radikal behandling, fordi det ikke er vist at slik behandling gir økt overlevelse for denne gruppen. I stedet bør utviklingen følges med regelmessige kontroller (5).

Ved sykdom lokalisert til prostata og forventet levetid over 10 år anbefales vanligvis radikal behandling (dersom pasienten ikke har lavrisiko prostatakraft). Kirurgisk fjerning av hele prostata med sædblærer kalles radikal prostatektomi, og gjøres med helbredende hensikt. Hvis pasienten tilhører en av flere høyrisikogrupper anbefales også lymfeknudedisseksjon (utvidet bilateralt bekkenlymfeknutetoilette). En forutsetning for helbredelse er at kreftcellene er lokalisert i bekkenet slik at alle kreftcellene fjernes gjennom inngrepet. En annen helbredende behandling er stråleterapi. I 2022 fikk 39 % av prostatakraftpasienter radikal prostatektomi, mens 16 % fikk helbredende strålebehandling (4). De resterende (45 %) var enten lavrisikopasienter som ble fulgt opp med regelmessige kontroller, eller pasienter med spredning eller andre forhold som gjorde

at de ikke var aktuelle for helbredende behandling. Prostatakreftpasienter med spredning, tilbys hormonbehandling, kjemoterapi, radiofarmaka og/eller stråleterapi som lindrende behandling (5;6).

Beskrivelse av tiltaket

Operasjonsmodaliteter for prostatektomi

Prostatektomi kan gjennomføres med åpen kirurgi, konvensjonell laparoskopi eller robotassistert laparoskopi. Ved åpen kirurgi lages et snitt i buken slik at kirurgen både ser og får tilgang til organene. Selve inngrepet gjennomføres med tradisjonelt kirurgisk utstyr. Ved konvensjonell laparoskopisk kirurgi (såkalt *kikkhullskirurgi*) føres et kamera (laparoskop) inn gjennom et lite hull i bukveggen. I tillegg lager kirurgen flere små snitt til kirurgiske instrumenter. De kirurgiske instrumentene er spesiallaget for laparoskopi og håndteres direkte av kirurgen og kirurgens assistent. Ved robotassistert laparoskopi, er de kirurgiske instrumentene plassert på fire operasjonsarmer som kirurgen styrer fra en brukerkonsoll. Brukerkonsollen er plassert i samme rom som pasienten, men kan i prinsippet være i et annet rom. Operasjonsarmene styres av kirurgens fingerbevegelser i konsollen, og programvare brukes til å skalere kirurgens bevegelser. Fordi operasjonsarmene er svært fleksible, kan kirurgen lettere arbeide i trange områder, slik som helt nederst i bekkenet der prostata ligger. Optikken i operasjonsarmene gir en tredimensjonal fremstilling av operasjonsfeltet. Enkelte modeller har to brukerkonsoller slik at to kirurger kan samarbeide om inngrepet. Robotkirurgisystemer gir imidlertid ikke like god taktil respons som konvensjonell laparoskopi og åpen kirurgi der kirurgen holder instrumentene i hendene. Dette innebærer at det kan være vanskeligere å kjenne om vev er hardt eller mykt ved robotassistert kirurgi.

Både konvensjonell laparoskopi og robotassistert laparoskopi omtales som minimal invasive teknikker. Studier har vist at teknikkene kan gi mindre blodtap, kortere sykehusopphold og raskere rehabilitering enn åpen kirurgi, men det er fortsatt usikkert hvordan teknikkene påvirker risiko for tilbakefall og overlevelse ved prostatakreft (7). Urininkontinens og manglende erektil funksjon er vanlige konsekvenser etter prostatektomi. Det er usikkert om minimal invasive teknikker kan redusere omfanget av disse uønskede konsekvensene (8). Konvensjonell laparoskopi og robotassistert laparoskopi er teknisk komplisert og krever omfattende opplæring og trening av kirurgene (7;9). Behovet for opplæring kan være mindre ved robotassistert enn ved ikke-robotassistert laparoskopi. Kirurgene kan også sitte i god arbeidsstilling ved brukerkonsollen under robotassisterte inngrep (god ergonomi) (10).

I Norge ble konvensjonell laparoskopi kun brukt i en kort tidsperiode for prostatakrefte. Våre kliniske fagekspertter forteller at det var nødvendig med et svært høyt volum av operasjoner for å oppnå gode resultater, og at inngrepene var tidkrevende og anstrengende. Etter kort tid gikk man derfor bort fra konvensjonell laparoskopi for prostatakrefte. I dag gjøres praktisk talt alle prostatakтомier for prostatakrefte robotassistert, i alle helseregioner i Norge (5). Eksempelvis oppga Helsedirektoratet at 99,6 % av registrerte prostatakтомier for prostatakrefte ble gjort robotassistert i 2022, mens bare 0,4 % ble gjort med åpen kirurgi (upublisererte data).

Hvorfor er det viktig å utføre denne metodevurderingen?

Robotassistert kirurgi ble tatt i bruk i Norge i 2004. Etter dette er det innført mer enn 20 robotkirurgisystemer i norske sykehus, og flere helseforetak planlegger innkjøp av robotkirurgisystemer i årene som kommer. Robotkirurgisystemene som er i bruk er forskjellige modeller av *da Vinci* roboter, og alle er utviklet av produsenten Intuitive. Robotkirurgisystemer er kostbare, og i tillegg til investeringskostnaden kommer kostnader til engangsutstyr, begrenset flergangsutstyr og serviceavtaler. Frem til nå har det ikke vært andre produsenter av robotkirurgisystemer enn Intuitive i det norske markedet. Flere produsenter er nå i ferd med å lansere konkurrerende utstyr (for eksempel Medtronic med *HUGO-systemet*, CMR Surgical med *Versius-systemet*, Asensis Surgical med *Senhance-systemet*, Endoquest Robotics med *ELS-systemet*, og Distalmotion med *Dexter-systemet*). Det er forventet at både investeringskostnader og kostnader til service og forbruksmaterieil kan komme til å falle som følge av konkurranse i markedet.

Robotassistert kirurgi tas i bruk for stadig flere indikasjoner. Dette er en nasjonal og internasjonal trend og innebærer at tilgangen til robotkirurgisystemene må prioriteres mellom ulike indikasjoner. Til tross for dette, har ikke klinisk effekt og sikkerhet, samt kostnadseffektivitet blitt analysert for robotassistert prostatakтомi eller andre indikasjoner, i en norsk kontekst.

Bestillerforum for nye metoder har bestilt fullstendige metodevurderinger av robotassistert kirurgi for henholdsvis prostatakтомi, hysterektomi og rektumreseksjon. De tre metodevurderingene skal brukes som kunnskapsgrunnlag for å utarbeide en strategisk tilnærming for innføring og bruk av robotkirurgisystemer i spesialisthelsetjenesten i Norge.

Mål og problemstilling

Hensikten med denne metodevurderingen var å undersøke klinisk effekt og sikkerhet ved robotassistert prostatektomi for pasienter med prostatakraft. Tiltaket ble sammenlignet med åpen prostatektomi.

Vi arbeider også med en modellbasert helseøkonomisk evaluering av robotassistert prostatektomi. Hensikten med den helseøkonomiske evalueringen er å belyse i hvilken grad tiltaket innfrir de tre prioriteringskriteriene (ressursbruk, nytte og sykdommens alvorlighetsgrad) sammenlignet med behandlingsalternativet. Den helseøkonomiske evalueringen vil presenteres i egen rapport.

Metode - klinisk effekt og sikkerhet

Vi har utarbeidet en metodevurdering i overensstemmelse med Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (11) og «Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions» (12). Rapporten inneholder følgende komponenter:

- Vurdering av klinisk effekt og sikkerhet
- Beskrivelse av organisering

Arbeidet med en modellbasert helseøkonomisk evaluering pågår og vil presenteres i egen rapport.

Prosjektplan

Vi utarbeidet og publiserte en prosjektplan før arbeidet med metodevurderingen startet (13). Arbeidet med metodevurderingen ble i all hovedsak gjennomført i henhold til prosjektplanen. Avvik fra prosjektplanen beskrives under. Prosjektet ble også registrert i International HTA Database (INAHTA) (14).

Etter anbefaling fra fagekspertene inkluderte vi utfallet *behov for tilleggsbehandling*. Dette utfallet var ikke spesifisert i inklusjonskriteriene i prosjektplanen. Fagekspertene anbefalte også å ekskludere *salvage prostatektomi*. Dette er prostatektomier som gjøres ved tilbakefall etter stråleterapi, og disse inngrepene skiller seg betydelig fra prostatektomier på ubehandlet prostatakraft. I tillegg har vi ekskludert ikke-randomiserte studier med færre enn 500 deltakere i hver studiearm og/eller kritisk risiko for systematisk skjevhet. Dette beskrives detaljert i avsnittet *Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier*. Vi søkte ikke etter pågående studier, men gjorde et enkelt tilleggssøk etter studier om hvordan robotassistert kirurgi påvirker kirurgers ergonomi (søkeord: «robotic surgery» AND «ergonomic»; Database: PubMed).

Inklusjonskriterier

Vi hadde følgende inklusjonskriterier:

Populasjon	Personer med prostatakraft som behandles med prostatektomi. Alle kreftstadier som er aktuelle for prostatektomi ble inkludert.
-------------------	--

Intervensjon	Robotassistert laparoskopisk prostatektomi. Alle typer og versjoner av robotkirurgisystemer ble inkludert.
Sammenligning	Prostatektomi med åpen kirurgi *
Utfall	<u>Operasjonsrelaterte</u> : Fravær av kreftceller i de kirurgiske snittflatene (frie marginer), operasjonstid, blodtap, komplikasjoner (inkludert intra- og postoperative), postoperativ smertelindring, lengde på sykehusopphold, reinnleggelser <u>Funksjonelle og pasientrapporterte</u> : Urininkontinens, erektil funksjon, smerte og helserelatert livskvalitet <u>Onkologiske</u> : Biokjemisk tilbakefall (PSA- verdier), klinisk tilbakefall, behov for tilleggsbehandling, overlevelse
Studiedesign	1.prioritet: RCT 2.prioritet: Ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe
Publikasjonsår	Ingen begrensning
Land/Kontekst	Alle
Språk	Norsk, svensk, dansk, engelsk

* Prostatektomi kan i prinsippet gjøres ved åpen kirurgi og konvensjonell laparoskopi (i tillegg til robotassistert laparoskopi). Fordi konvensjonell laparoskopi bare ble benyttet en kort tidsperiode i Norge, og fordi erfaringene med teknikken var såpass dårlige, mener våre kliniske fageksperter at bare åpen kirurgi er relevant sammenligning. Vi har derfor sammenlignet robotassistert prostatektomi med åpen prostatektomi i metodevurderingen vår.

Relevante systematiske oversikter identifisert i søket ble gjennomgått og brukt som kilder for primærstudier.

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner:

- Studier der kirurgen var i en tidlig opplæringsfase
- Simuleringsstudier og studier på dyr eller kadaver
- Kommentarer, konferansesammendrag, oversiktsartikler
- Ikke-randomiserte studier med færre enn 500 deltakere i hver studiearm
- Ikke-randomiserte studier med kritisk høy risiko for systematisk skjevhet

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekar (IH) utarbeidet en søkestrategi (Vedlegg 1) i samarbeid med prosjektgruppen, og utførte søkene. Bibliotekar (Elisabet Hafstad) fagfellevurderte søkestrategien. Søket ble avsluttet i april 2023 og inkluderte søk i følgende databaser:

- Ovid MEDLINE(R)
- Embase (Ovid)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)
- Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)
- International HTA database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)
- HTA-organisasjoners nettsider

Litteratursøket inneholdt relevante, kontrollerte emneord tilpasset de ulike databasene (f.eks. Medical Subject Headings), tekstord (ordtittel og sammendrag), og avgrensninger som gjenspeiler inklusjonskriteriene. Søkeresultatet ble eksportert til EndNote. Dubletter ble identifisert og fjernet i EndNote. Deretter ble søkeresultatet eksportert til det digitale verktøyet EPPI-reviewer (15).

Utvelging av studier

Vi vurderte om referansene som ble funnet i litteratursøket tilfredsstilte inklusjonskriteriene våre. De første 100 referansene ble vurdert av alle prosjektmedarbeiderne (samlet) for å sikre felles forståelse av inklusjonskriteriene. Etter dette gjorde to prosjektmedarbeidere (parvis fordelt på JVG, CHH, HR og GS) uavhengige vurderinger («screening») av referansenes tittel og sammendrag. For å effektivisere utvelgelsesprosessen brukte vi rangeringsalgoritmen *priority screening* i EPPI-Reviewer (15). Fremgangsmåten er beskrevet i Vedlegg 2.

Studiene som vi var enige om at var relevante ble innhentet i fulltekst. To prosjektmedarbeidere (parvis fordelt på JVG, CHH, HR og GS) gjorde uavhengige vurderinger av fulltekstene.

Uenighet om vurderinger ble løst ved diskusjon.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

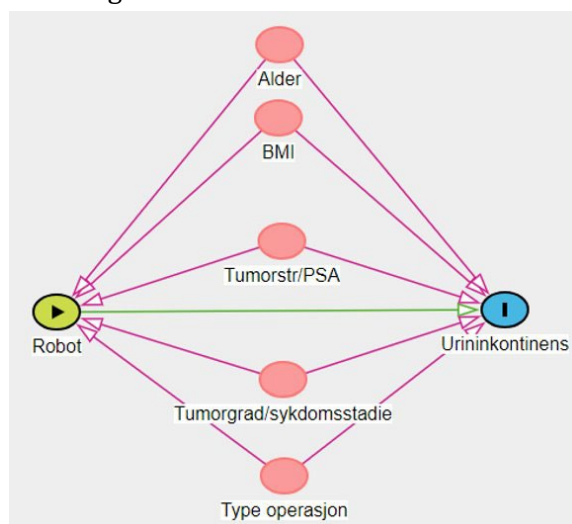
Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene på utfall- og studienivå. For randomiserte studier benyttet vi Cochranes verktøy Risk of Bias 2 (RoB2) (16). For ikke-randomiserte studier benyttet vi Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) (17).

Det første domenet i ROBINS-I vurderer om studiene har justert for viktige konfunderende faktorer, det vil si faktorer som både påvirker sjansen for at deltakere får en bestemt intervensjon og selve utfallet. Dette kan eksempelvis være alder. Det kan være slik at eldre pasienter ikke prioriteres for robotassistert kirurgi, og samtidig kan eldre ha dårligere utsikter for overlevelse. Sammen med de kliniske fagekspertene identifiserte vi fem viktige konfunderende faktorer. Ikke-randomiserte studier som hadde justert for alle de fem faktorene eller bare manglet én ble vurdert å ha moderat risiko for systematisk skjevhet i ROBINS-I domene 1, mens studier som hadde justert for tre av

faktorene ble vurdert å ha høy risiko. Ikke-randomiserte studier som ikke justerte eller justerte for mindre enn halvparten av faktorene, ble vurdert å ha kritisk høy risiko for skjevhet og ble ekskludert. De fem viktige konfunderende faktorene var:

- Alder
- Kroppsmasseindeks (BMI)
- Tumorstørrelse, prostatastørrelse eller preoperativ PSA
- Tumorgrad eller sykdomsstadie
- Type operasjon (nervesparende og/eller grad av lymfeknutedisseksjon)

De fem viktige konfunderende faktorene illustreres skjematisk for utfallet urininkontinens i Figur 1.



Figur 1. Viktige konfunderende faktorer for utfallet urininkontinens.

To medarbeidere (parvis fordelt på JVG, CHH, HR og GS) gjorde vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene ble løst ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

Uthenting av data

Én prosjektmedarbeider (JVG) hentet ut data fra de inkluderte studiene, og en annen (CHH, HR eller GS) kontrollerte data opp mot de aktuelle publikasjonene. Vi brukte et pilotert datauthentingskjema for å hente ut relevante data.

Vi hentet ut følgende data fra de inkluderte studiene: bibliografiske data om publikasjonen, data om populasjon, data om intervensjon, data om sammenligning, data om utfall inkludert måletidspunkt.

Analyser

Vi sammenstilte data for hvert utfall. Vi gjorde separate analyser for RCT-er og ikke-randomiserte studier.

Effektestimat

For dikotome utfall, som tilbakefall, beregnet vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For kontinuerlige utfall målt med like målemetoder, som operasjonstid (i minutter), beregnet vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) med 95 % KI.

For ikke-randomiserte studier som oppgav både justerte og ujusterte effektestimater, benyttet vi de justerte estimatene. Dette innebærer at vi har gjengitt justerte hazard ratio (HR) eller odds ratio (OR) fra studier som rapporterte dette. Ujusterte effektestimater ble vurdert å ha kritisk høy risiko for systematisk skjevhet og ble ikke benyttet.

Metaanalyser

Vi sammenstilte resultater fra inkluderte studier i metaanalyser der vi vurderte det som hensiktsmessig. Det vil si at studiene måtte være så like med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål, at en sammenstilling kan gi meningsfull informasjon.

I metaanalyse bestemmer effektmodellen hvordan de forskjellige studiene vektet (*weight*). Ettersom populasjoner, intervensjoner og utfallsmål ikke var like i de inkluderte studiene, brukte vi random effektmodell i metaanalysene. Random effektmodell tar utgangspunkt i at studiene ikke måler én sann effekt, men at studiene måler ulik effekt fordi for eksempel populasjonene er forskjellige i studiene. Det forventes at effektene i enkeltstudiene fordeler seg rundt en gjennomsnittseffekt, og det er denne gjennomsnittseffekten vi måler. Som regel gir random effektmodell noe bredere konfidensintervaller enn fixed effektmodell som antar at det finnes én sann effekt. Valg av random effektmodell anbefales dersom man ikke kan forvente at populasjoner, intervensjoner og utfall er helt like i studiene (18). I tilfeller der mindre enn fem studier inkluderes er dette valget likevel ikke helt opplagt fordi de fleste metoder for random effektmodellering krever fem eller flere studier og har lav styrke ved få studier (19;20). Vi utførte metaanalyser med både random og fixed effektmodell der analysen var basert på færre enn fem studier. Valg av effektmodell påvirket effektestimatene i liten grad og har ikke betydning for konklusjonene i metodevurderingen. Vi beregnet også effektestimat for utfall som bare ble rapportert i én studie. Dette er ikke metaanalyse, men analyseprogrammet krever likevel at brukeren velger effektmodell. I disse tilfellene brukte vi fixed effektmodell, og den aktuelle studien ble vektet 100 %.

Vi gjorde parvis metaanalyse og presenterte forest plot og samlede effektestimat.

Vi undersøkte mulige kilder til heterogenitet i studienes resultater ved å inspisere effektestimatenes konfidensintervall og beregne I^2 og Chi^2 . Vi utførte også subgruppeanalyser for organlokalisert og ikke-organlokalisert sykdom for utfallet kirurgiske marginer, og for ulike risikogrupper for utfallet biokjemisk tilbakefall. Vi presenterte egne forest plots og effektestimater for hver undergruppe.

Alle analyser og beregninger ble utført i programvaren Review Manager 5.4 (21).

Deskriptive analyser

For enkelte utfall var det ikke mulig å sammenstille resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser. Vi presenterte resultatene for disse utfallene deskriptivt.

Grafer

Vi presenterte enkelte utfall i grafer, grafene ble laget i Excel.

Vurdering av tillit til resultatene

Med vurdering av tillit til resultatene mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen brukte vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (22) og det digitale verktøyet GRADEpro (23). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, moderat, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Moderat tillit	⊕⊕⊕○	Vi har moderat tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket trolig for å beskrive vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket muligens for å beskrive vår tillit til resultatet.
Svært lav tillit	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket uklart/usikkert for å beskrive vår tillit til resultatet.

Vi brukte studiedesign som utgangspunkt og vurderte så fem kriterier for å komme fram til grad av tillit til dokumentasjonen: risiko for systematiske skjevheter (risk of

bias), grad av konsistens/overensstemmelse mellom resultatene (consistency), sparsomme data/presisjon av data (precision), direktehet (directness) og formidlingsskjevhet (publication bias).

Vi vurderte tilliten til resultatene for kirurgiske marginer, operasjonstid, blodtap, intra- og postoperative komplikasjoner, kortidsmortalitet, liggetid på sykehus, reinnleggelser, urin- og erektil funksjon, postoperativ smerte, anastomosestriktur, arrbrokk, lyskebrokk, biokjemisk tilbakefall, behov for tilleggsbehandling og overlevelse.

To prosjektmedarbeidere (JVG og GS/HR) vurderte tilliten til resultatene sammen. Vi løste uenigheter gjennom diskusjon.

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt og medarbeidere (22) og www.gradeworkinggroup.org.

Involvering av kliniske fageksperter, brukere og andre interessenter

Kliniske fageksperter

Kliniske fageksperter ble rekruttert fra de regionale helseforetakene i henhold til etablerte rutiner for metodevurderinger for Nye metoder. For metodevurderingen av robotassistert prostatektomi ble følgende fageksperter rekruttert:

- Alfred Honoré, overlege urologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus
- Erling Aarsæther, overlege urologisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge
- Marius Roaldsen, overlege urologisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge
- Fredrik Ottosson, overlege seksjon for onkologisk urologi, Oslo universitetssykehus

I tillegg ble egne fageksperter rekruttert til metodevurderingene av robotassistert rektumreseksjon og hysterektomi. Vi hadde felles innledende møter med fagekspertene for alle de tre metodevurderingene i desember 2022.

Formelle oppstartsmøter med de fire fagekspertene for metodevurderingen av prostatektomi ble gjennomført i mars 2023. I disse oppstartsmøtene ble inklusjonskriteriene for denne metodevurderingen drøftet og bestemt. Videre har prosjektgruppen gjennomført møter med fagekspertene for å presentere og diskutere resultater, og vi har hatt løpende epost-kontakt for å avklare spørsmål underveis. Fagekspertene har fått tilsendt både prosjektplan og rapportutkast og har gitt verdifulle innspill.

Brukerrepresentanter

Vi rekrutterte to brukerrepresentanter til metodevurderingen av robotassistert prostatektomi:

- Daniel Ask styreleder i Prostatakraftforeningen
- Egil Egge styremedlem i Prostatakraftforeningen

Vi gjennomførte egne oppstartmøter med brukerrepresentantene der inklusjonskriteriene ble presentert og diskutert, og nye møter for å presentere og diskutere resultater. Brukerrepresentantene har fått tilsendt både prosjektplan og rapportutkast og har fått mulighet til å gi innspill.

Andre interessenter

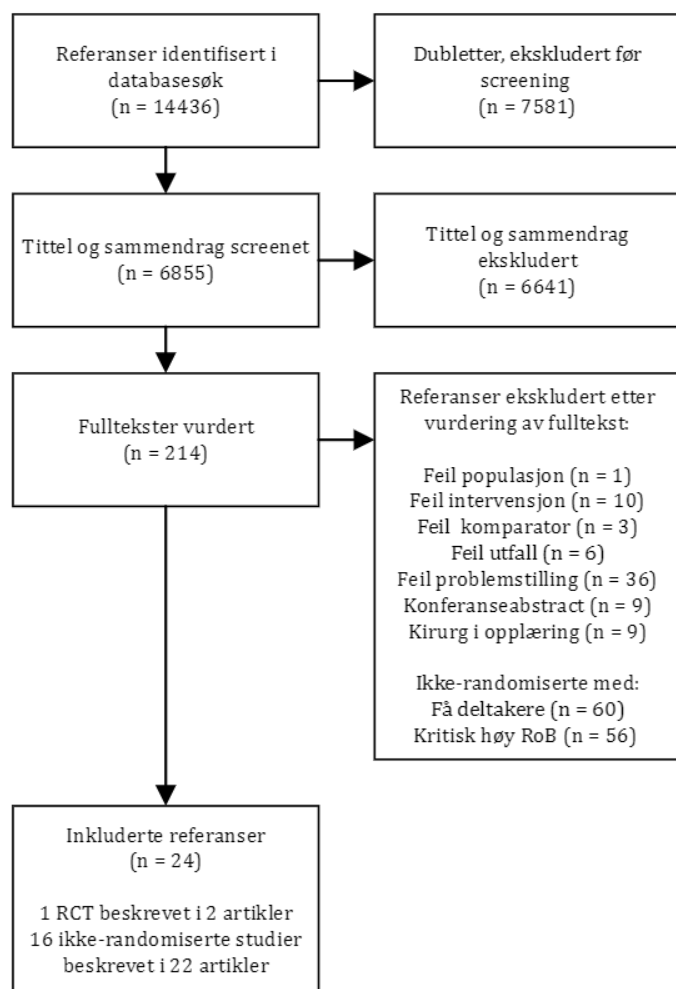
Vi har hatt kontakt med følgende produsenter av robotkirurgisystemer underveis i arbeidet: Intuitive, Medtronic og CMR Surgical. Vi har hatt møter der produsentene har presentert sine robotkirurgisystemer og gitt andre innspill. Vi har også fått tilsendt diverse informasjonsmateriell og tips om forskningsartikler. Tidlig i prosjektet informerte vi også Melanor (bransjeorganisasjon for medisinsk teknikk og laboratorier i Norge) om prosjektet slik at informasjon kunne viderefremmes til aktuelle interessenter.

Vi har også hatt møter og epostkontakt med Sykehusinnkjøp HF og rådgivere som har vært involvert i anskaffelser av robotkirurgisystemer for Helse Sør-Øst.

Resultater – klinisk effekt og sikkerhet

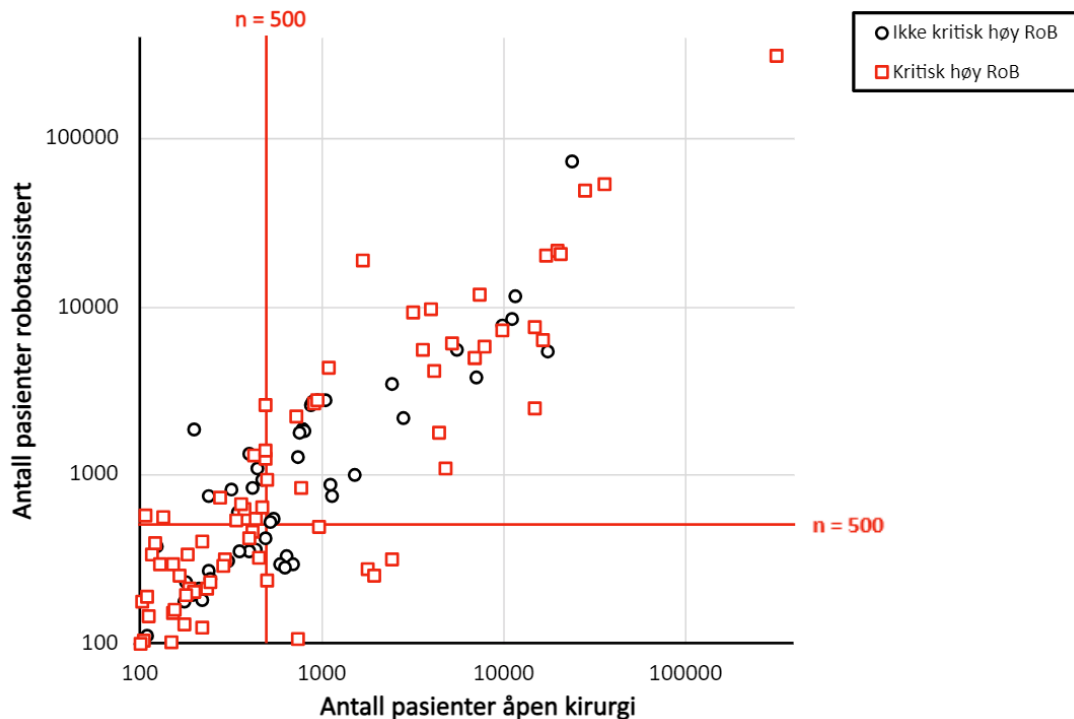
Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier

Det systematiske litteratursøket ga 14436 treff før fjerning av dubletter (Figur 2). Etter fjerning av dubletter hadde vi 6855 referanser. Av disse ekskluderte vi 6641 referanser som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene, etter vurdering av tittel og sammendrag. Vi vurderte 214 publikasjoner i fulltekst, hvorav vi ekskluderte 190 publikasjoner. Eksklusjonsårsakene var feil populasjon, intervensjon, komparator eller utfall for 20 publikasjoner, og feil problemstilling for 36 publikasjoner (Figur 2). Ni av publikasjonene var konferansesammendrag, og i ni av publikasjonene var kirurgene i opplæring. Referanser som ble ekskludert etter vurdering av fulltekst listes i Vedlegg 5 (sortert etter eksklusjonsårsak). Videre sorterte vi publikasjonene i to grupper: RCT-er og ikke-randomiserte studier. Vi inkluderte én RCT beskrevet i to publikasjoner (Tabell 1).



Figur 2. Flyttdiagram over utvelgelse av studier.

For ikke-randomiserte studier, ekskluderte vi 60 publikasjoner med færre enn 500 deltakere i hver gruppe og 56 publikasjoner med kritisk høy risiko for systematisk skjevhet. Flere av studiene med færre enn 500 deltakere hadde også kritisk høy risiko for systematisk skjevhet (Figur 3). Vi inkluderte 16 ikke-randomiserte studier beskrevet i 22 publikasjoner (Tabell 2).



Figur 3. Antall pasienter som fikk robotassistert kirurgi som funksjon av antall pasienter som fikk åpen kirurgi i ikke-randomiserte studier. Røde firkanter representerer enkeltstudier med kritisk høy risiko for systematisk skjevhet (RoB), mens sorte sirkler representerer enkeltstudier som ikke har kritisk høy RoB. Ikke-randomiserte studier med færre enn 500 deltakere ble ekskludert. Rød vannrett og loddrett linje markerer grensene på 500 deltakere. Aksene er logaritmiske.

Beskrivelse av de inkluderte studiene

Vi inkluderte én RCT (Yaxley 2016) beskrevet i to publikasjoner (24;25). Yaxley 2016 var en fase-3 RCT og ble gjennomført i Australia i perioden 2010-2016. Studien inkluderte pasienter med ny-diagnostisert lokalisert prostatakreft, som hadde valgt prostektomi som behandlingsform. Deltakernes gjennomsnittsalder var 60 år. Av 326 deltakere, ble 163 deltakere randomisert til robotassistert laparoskopisk prostektomi, og 163 deltakere ble randomisert til radikal prostektomi med åpen kirurgi. Forfatterne oppgav at lymfeknudedisseksjon ble utført i henhold til standardiserte retningslinjer. Andelen pasienter som fikk lymfeknudedisseksjon var sammenlignbar i de to gruppene (Tabell 1). Studien hadde en oppfølgingstid på 24 måneder og rapporterte en rekke operasjonsrelaterte og funksjonelle utfall, men ikke overlevelse (Tabell 1).

Tabell 1. Beskrivelse av inkludert RCT (n = 1)

Studie (ref)	Studiedesign, land	Studieperiode	Diagnose, gj.snitt alder	PLND	Antall	Utfall
Yaxley 2016 (24;25)	Fase-3 RCT, Australia	2010-2016	Ny-diagnostisert lokalisert prostatakraft, 60 år	Robot 38 %, åpen 35 %	Robot 163, åpen 163	Operasjonstid, blodtap, reinnleggelser, LOS, komplikasjoner, UI, EF, smerte, QoL, PSM, BCR

Forkortelser: PLND, lymfeknudedisseksjon (pelvic lymph node dissection); LOS, lengde på sykehusopphold (length of stay); UI, urininkontinens; EF, erektil funksjon; QoL, livskvalitet; PSM, positiv kirurgisk margin; BCR, biokjemisk tilbakefall.

Vi inkluderte 16 ikke-randomiserte studier beskrevet i 22 publikasjoner (Tabell 2). Tre var prospektive kontrollerte observasjonsstudier, og 13 var retrospektive analyser av registerdata (registerstudier). De fleste registerstudiene benyttet nasjonale register, men noen brukte regionale multisenter eller singelsenter register. Studiene ble gjennomført i Sverige, USA, Australia, Tyskland, Frankrike, Østerrike, Storbritannia og Canada, og i forskjellige tidsperioder (Tabell 2). Studiene undersøkte pasienter med prostatakraft, og sammenlignet pasienter som fikk utført robotassistert laparoskopisk prostatektomi med pasienter som fikk utført prostatektomi med åpen kirurgi. Pasientenes gjennomsnittsalder (eller medianalder) varierte fra 60 til 69 år. Antall deltakere varierte også betydelig, fra 522 deltakere i hver studiearm i Magheli 2011, til nesten 12 000 deltakere i hver studiearm i Wang 2021. Alle studiene rapporterte resultater som var justert for viktige konfunderende faktorer (som beskrevet i avsnittet *Risiko for systematisk skjevhet i ikke-randomiserte studier*). Noen studier brukte multivariat regresjonsanalyse mens andre brukte propensity-matching eller invers propensity-vekting for å justere. Andelen pasienter som fikk lymfeknudedisseksjon varierte fra 12 og 27 % i LAPPRO til 90 % i Wang 2021 (Tabell 2). I flere av studiene var andelen som fikk lymfeknudedisseksjon forskjellig i gruppene som fikk robotassistert og åpen kirurgi. I disse studiene ble lymfeknudedisseksjon brukt som justeringsvariabel i analysene. Elleve studier oppgav ikke andel pasienter som fikk lymfeknudedisseksjon. Studiene rapporterte samlet et bredt utvalg av operasjonsrelaterte, funksjonelle og onkologiske utfall (Tabell 2). To av studiene (LAPPRO og Wang 2021) rapporterte overlevelse. Enkelte av registerstudiene rapporterte data fra samme register og samme tidsperiode. For å unngå at samme pasienter ble brukt flere ganger i samme effektestimater, valgte vi utfallsdata fra studien med lavest risiko for systematisk skjevhet. Eksempelvis brukte Wang 2021 og Pearce 2016 data fra National Cancer Database (USA) i tidsperioden 2010-2011 (Tabell 2). Her benyttet vi utfallsdata fra Wang 2021 som hadde moderat risiko for skjevhet, i stedet for Pearce 2016 som hadde høy risiko (som beskrevet i avsnittet *Risiko for systematisk skjevhet i ikke-randomiserte studier*).

Tabell 2. Beskrivelse av inkluderte ikke-randomiserte studier (n = 16)

Studie (ref.)	Studiedesign, land	Studieperiode	Diagnose, alder*	PLND	Ant**, analyse	Utfall
LAPPRO (26-32)	Prospektiv ikke-randomisert multisenter studie, Sverige	2008-2011	Lokalisert prostatakreft, 64 år	R 12 % Å 27 % justert	2699 + 885, MV	PSM, UI, EF, overlevelse, BCR
Chang 2022 (33)	To prospektive ikke-randomiserte multisenter studier, USA	2003-2006, 2010-2013	Ubehandlet T1 eller T2 prostatakreft, 61 år	R 47 % Å 89 % justert	549 + 545, MV	UI, EF
O'Neil 2016 (34)	To prospektive ikke-randomiserte multisenter studier, USA	1994-1995, 2011-2012	Prostatakreft, 60-64 år	NI	993 + 1505, MV	UI, EF
Wang 2021 (35)	Registerstudie, National Cancer Database, USA	2010-2011	Lokalisert prostatakreft, 61 år	R 90 % Å 90 % matchet	11680 + 11680, PM	PSM, LOS, reinnleggelser, mortalitet, overlevelse
Pearce 2016 (36)	Registerstudie, National Cancer Database, USA	2010-2011	Ikke-metastatisk prostatakreft, 61 år	NI	2883 + 3179, PM	PSM, LOS, reinnleggelser, mortalitet
Haese 2019 (37)	Registerstudie, singelsenter, Tyskland	2008-2016	Prostatakreft, 64 år	NI	1132 + 3396, PM	UI, EF, BCR
Pompe 2018 (38)	Registerstudie, singelsenter, Tyskland	2005-2015	Prostatakreft, 65 år	NI	2159 + 2814, IPW	Komplikasjoner, blodtransf.
Herleman 2018 (39)	Registerstudie, CaPSURE nasjonalt register, USA	2004-2016	Nydiagnostisert lokalisert prostatakreft, 60 år	R 60 % Å 77 %	755 + 1137, MV	UI, EF
Fridriksson 2017 (40)	Registerstudie, National Prostate Cancer Register, Sverige	2004-2013	Prostatakreft, 63 år	NI	8500 + 11212, MV	UI, EF
Rechtman 2022 (41)	Registerstudie, Victorian Prostate Cancer Registry, Australia	2014-2018	Prostatakreft, 65 år	NI	2779 + 1074, PM	UI, EF
Ong 2016 (42)	Registerstudie, Victorian Prostate Cancer Registry, Australia	2009-2012	Lokalisert prostatakreft, 62 år	NI	885 + 1117, IPW	PSM, UI, EF, BCR
Gandaglia 2014 (43)	Registerstudie, SEER-Medicare database, USA	2008-2009	Ikke-metastatisk prostatakreft, 69 år	R 49 % Å 72 % justert	3476 + 2439, MV	Komplikasjoner, reinnleggelser, LOS, blodtransf.

Studie (ref.)	Studiedesign, land	Studieperiode	Diagnose, alder*	PLND	Ant**, analyse	Utfall
Hu 2014 (44)	Registerstudie, SEER-Medicare database, USA	2004-2010	Ikke-metastatisk prostatakreft, 69 år	NI	5524 + 5524, PM	PSM
Sooria-kumaran 2014 (45)	Registerstudie, multisenter, USA, Australia, Frankrike, Østerrike, Sverige, UK	2000-2011	Prostatakreft, 61 år	NI	7697 + 9778, MV	PSM
Magheli 2011 (46)	Registerstudie, singelsenter, USA	2003-2008	Prostatakreft, 58 år	NI	522 + 522, PM	PSM, BCR
Muaddi 2022 (47)	Registerstudie, multisenter, Canada	2008-2018	Prostatakreft, 60-69 år	NI	5416 + 17444, PM	Komplikasjoner

* gjennomsnittlig alder, medianalder eller minste oppgitte aldersspenn som inneholder median;

** antall pasienter gitt robotassistert kirurgi + antall pasienter gitt åpen kirurgi (antall i propensity-matchet populasjon er oppgitt i stedet for total populasjon i studier som bruker denne analysen). Forkortelser: PLND, lymfeknudedisseksjon (pelvic lymph node dissection); R, robotassistert; Å, åpenkirurgi; NI, ikke oppgitt; PM, propensity-matching; MV, multivariate regresjonsanalyse; IPW, invers propensity vektning; PSM, positiv kirurgisk margin, LOS, lengde på sykehusopphold (length of stay); UI, urininkontinens; EF, erektil funksjon; BCR, biokjemisk tilbakefall.

Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene

Risiko for systematisk skjevhet i RCT-er

Risikoen for systematisk skjevhet i RCT-er ble vurdert med RoB-2 sjekklisten (16). Vurderingene ble gjort på utfallsnivå og var de samme for flere relevante utfall. Yaxley 2016 hadde lav risiko for skjevhet i alle domener (Figur 4). Både pasienter og kirurger visste hvilken operasjonsmodalitet som ble brukt. Dette kan ikke unngås i studier av kirurgiske inngrep, men kan likefullt føre til risiko for skjevhet. Det var kun en liten andel av pasientene som ikke gjennomførte tiltaket de ble randomisert til (ca. 5 %), og årsakene som ble oppgitt virket plausible. Vi vurderte derfor at kjennskap til behandlingsgruppe (robotassistert eller åpen kirurgi) trolig ikke førte til avvik fra planlagt intervensjon (domene 2). Kjennskap til behandlingsgruppe påvirket trolig heller ikke måling av operasjonsrelaterte, funksjonelle eller onkologiske utfall, fordi disse utfallsmålene i stor grad var basert på objektive og ikke subjektive vurderinger (domene 4). Forfatterne oppgav at gruppetilhørighet var skjult for patologene. Utfall målt av patologer kunne derfor ikke ha vært påvirket av kjennskap til behandlingsgrupper. Yaxley 2016 ble finansiert av *Cancer Council Queensland, Australia*.

Studie	Utfall vurdert	Domene 1-5: Risiko for skjevhet pga:					Samlet risiko for skjevhet
		Randomiseringsprosessen	Avvik fra planlagt intervensjon	Manglende data	Måling av utfall	Selektiv rapportering	
Yaxley 2016	Operasjonsrelaterte, funksjonelle, onkologiske						

Figur 4. RCT-en Yaxley 2016 hadde lav risiko for skjevhet i alle domener (indikert med grønn farge). Høy risiko for skjevhet eller bekymringer for skjevhet ville vært indikert med henholdsvis rød eller gul farge.

Risiko for systematisk skjevhet i ikke-randomiserte studier

Risikoen for systematisk skjevhet i ikke-randomiserte studier ble vurdert med ROBINS-I sjekklisten (17). Vurderingene ble gjort på utfallsnivå og var de samme for flere relevante utfall.

Fem viktige konfunderende faktorer ble identifisert i samarbeid med de kliniske fagekspertene. De fem faktorene var: (1) alder, (2) BMI, (3) tumorstørrelse, prostatastørrelse eller preoperativ PSA, (4) tumorgrad eller sykdomsstadie og (5) type operasjon (nervesparende og/eller grad av lymfeknudedisseksjon). Åtte publikasjoner justerte for alle de fem faktorene, eller manglet bare justering for én faktor for utfallene de rapporterte (Figur 5). Disse utfallsmålene ble vurdert å ha moderat risiko for skjevhet i domene 1 (*Konfundering*). Elleve publikasjoner justerte for tre av de viktige konfunderende faktorene, og ble vurdert å ha høy risiko for skjevhet i domene 1 (Figur 5; *Konfundering*). 56 studier justerte for mindre enn halvparten av de viktige faktorene og ble vurdert å ha kritisk høy risiko for skjevhet. Disse studiene ble ekskludert og listes i Vedlegg 5. Noen studier oppgav ikke om pasientene fikk stråleterapi og/eller hormonterapi i oppfølgingsperioden etter operasjon. For disse studiene manglet informasjon for å vurdere domene 4 (*Avvik fra planlagt behandling*; Figur 5). I Gandaglia 2014 og Pearce 2016 var det noe mer adjuvant behandling blant pasienter som fikk åpen kirurgi enn blant pasienter som fikk robotassistert kirurgi. Ettersom studiene rapporterte operasjonsrelaterte utfall som ble målt kort tid etter operasjon, vurderte vi at forskjellen i adjuvant behandling bare utgjorde en moderat risiko for skjevhet i domene 4 (*Avvik fra planlagt behandling*). I noen studier besvarte mindre enn 80 % av deltakerne spørreskjemaer om livskvalitet, urininkontinens eller erektil funksjon, og i Wang 2021 var andelen tilgjengelige pasienter i slutten av oppfølgingsperioden betydelig lavere enn i starten. Vi vurderte at disse studiene hadde moderat risiko eller manglet informasjon for å vurdere domene 5 (*Manglende data*; Figur 5). Med unntak av LAPPRO, hadde ingen av studiene forhåndspublisert protokoll. Utfallene og analysene som ble gjort virket likevel plausible, og vi har vurdert at studiene hadde moderat risiko i domene 7 (*Selektiv rapportering*; Figur 5). Vi vurderte at alle studiene hadde lav risiko for skjevhet i domene 2, 3 og 6 (*Seleksjon av deltakere, Klassifisering av intervensjon, Måling av utfall*; Figur 5). Ingen av studiene oppga å være finansiert av produsenter av robotkirurgisystemer.

Den samlede risikoen for skjevhet ble i stor grad styrt av risikoen for skjevhet i domene 1 (*Konfundering*). Seks publikasjoner hadde moderat samlet risiko for sine utfallsmål, 10 publikasjoner hadde høy samlet risiko, mens to publikasjoner manglet informasjon for vurdering (Figur 5).

Studie	Utfall vurdert	Domene 1-7: Risiko for skjevhet pga.:						Samlet risiko for skjevhet
		Konfundering	Seleksjon av deltakere	Klassifisering av intervensjon	Avvik fra planlagt intervensjon	Manglende data	Måling av utfall	
Wang 2021	OS, Op.rel	4/5						
LAPPRO (26)	OS, BCR, Op.rel	3/5						
Chang 2022	UI, EF	5/5						
LAPPRO (27)	UI, EF	5/5						
O'Neil 2016	UI, EF	4/5						
Haese 2019	UI, EF, BCR	3/5						
Herleman 2018	UI, EF	4/5						
Fridriksson 2017	UI, AS, brokk	3/5						
Rechtman 2022	UI, EF	3/5						
Ong 2016	UI, EF, BCR, Op.rel	3/5						
LAPPRO (31)	Op.rel (brokk)	4/5						
Gandaglia 2014	Op.rel	4/5						
Hu 2014	Op.rel	3/5						
Pearce 2016	Op.rel	3/5						
Pombe 2018	Op.rel	4/5						
Sooriakumaran 2014	Op.rel	3/5						
Magheli 2011	Op.rel	3/5						
Muaddi 2022	Op.rel	3/5						

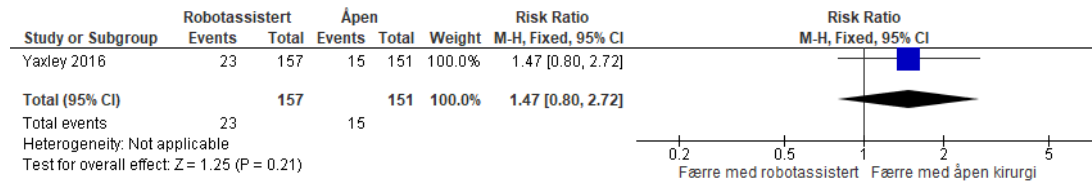
Figur 5. Risiko for skjevhet i ikke-randomiserte studier. Grønn indikerer lav risiko, gul indikerer moderat risiko, rød indikerer høy risiko, mens grått indikerer at det mangler informasjon for å vurdere risiko. Studier med kritisk risiko for skjevhet ble ekskludert og er ikke vist i figuren (listes i Vedlegg 5). Sifrene i domene 1 angir andelen av de fem viktige konfunderende faktorene studien justerte for. Forkortelser: OS, total overlevelse; Op.rel, operasjonsrelatert; UI, urininkontinens; EF, erektil funksjon; BCR, biokjemisk tilbakefall; AS, anastomose striktur.

Effekter – operasjonsrelaterte utfall

Kirurgiske marginer

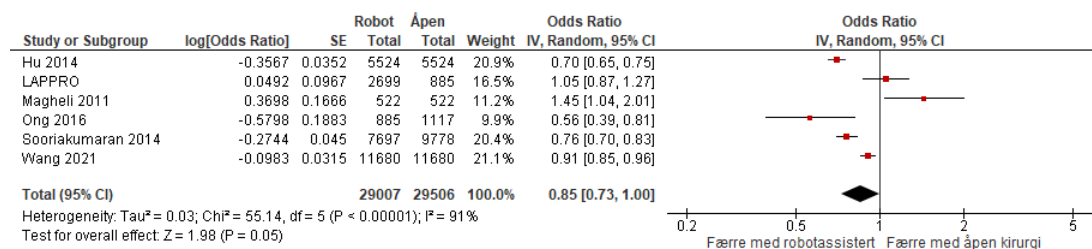
RCT-en Yaxley 2016 rapporterte antall pasienter med positive kirurgiske marginer etter robotassistert og åpen prostatektomi. Effektestimatet (RR 1,47) antydte at flere pasienter hadde positive marginer etter robotassistert prostatektomi, men konfidensintervallene tilsier at effekten kan være lik i de to gruppene (95 % KI 0,80 til 2,72; Figur 6). Vi har lav tillit til effektestimatet (Vedlegg 4). Forfatterne rapporterte også antall pa-

sienter med positive kirurgiske marginer for undergrupper med henholdsvis organlokalisert (T2) og ikke-organlokalisert sykdom ($\geq T3$). Effektestimatene for undergruppene lignet effektestimatene for den totale populasjonen, men hadde generelt bredere konfidensintervall fordi antall hendelser (positive kirurgiske marginer) var lavere i undergruppene. Forest plot og effektestimat for undergruppene presenteres i Vedlegg 3.



Figur 6. Antall pasienter med positiv kirurgisk margin etter robotassistert og åpen prostatektomi i RCT-en Yaxley 2016.

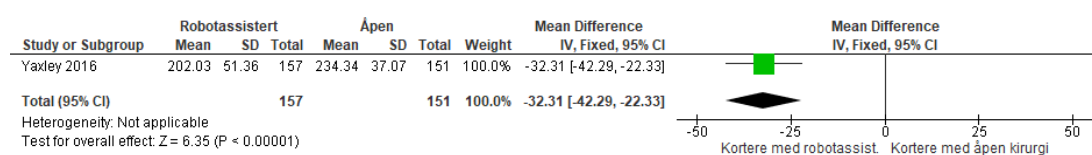
Seks ikke-randomiserte studier rapporterte andelen pasienter med positive kirurgiske marginer. Effektestimatet antydte at færre pasienter hadde positive marginer etter robotassistert prostatektomi (OR 0,85; 95% KI 0,73 til 1,00; Figur 7). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (Vedlegg 4). Tre av de syv studiene rapporterte separate data for undergrupper med henholdsvis organlokalisert ($\leq T2$) og ikke-organlokalisert sykdom ($\geq T3$). Effektestimatene for undergruppene skilte seg ikke vesentlig fra effektestimatet for hele populasjonen, men konfidensintervallene var bredere fordi de var basert på færre studier og færre pasienter. Forest plot og effektestimat for undergruppene presenteres i Vedlegg 3.



Figur 7. Antall pasienter med positiv kirurgisk margin etter robotassistert og åpen prostatektomi i ikke-randomiserte studier.

Operasjonstid

RCT-en Yaxley 2016 rapporterte operasjonstid og samlet tid på operasjonsstua. Her viser vi effektestimatet for operasjonstid (i minutter). Effektestimatet (MD -32,2 min; 95% KI -42,3 til -22,3 min) viste at robotassistert prostatektomi tok kortere tid enn åpen prostatektomi (Figur 8). Vi har høy tillit til effektestimatet (Vedlegg 4). Samlet tid på operasjonsstua gjenspeilte forskjellen i operasjonstid (246 og 280 min for henholdsvis robotassistert og åpen prostatektomi).

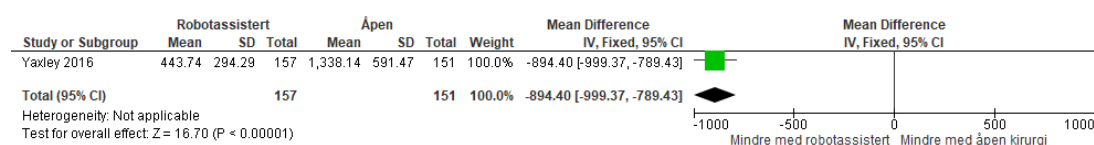


Figur 8. Operasjonstid i minutter for robotassistert og åpen prostatektomi i RCT-en Yaxley 2016.

Ingen av de ikke-randomiserte studiene rapporterte gjennomsnittlig operasjonstid som var justert for konfunderende faktorer, men Pombe 2018 rapporterte andel pasienter med lang operasjonstid (lengre enn 180 minutter). Våre fagekspertene vurderte at denne pasientandelen sannsynligvis gjenspeilte andelen med spesielt krevende operasjoner. Dette er ikke et godt surrogatmål for gjennomsnittlig operasjonstid, og følgelig har vi ikke inkludert resultatet fra Pombe 2018.

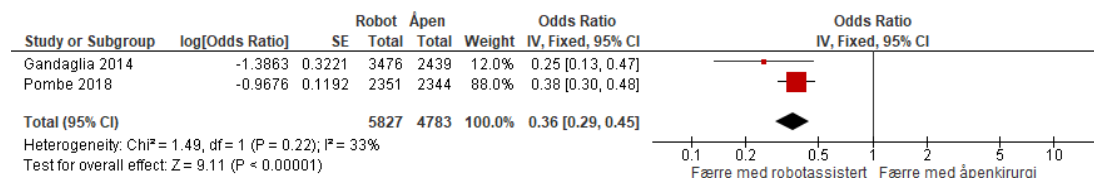
Blodtap

RCT-en Yaxley 2016 rapporterte estimert blodtap i milliliter (ml). Effektestimatet (MD -894 ml; 95% KI -999 til -789 ml) viste at robotassistert prostatektomi førte til mindre blodtap enn åpen prostatektomi (Figur 9). Vi har høy tillit til effektestimatet (Vedlegg 4).



Figur 9. Estimert blodtap i milliliter ved robotassistert og åpen prostatektomi i RCT-en Yaxley 2016.

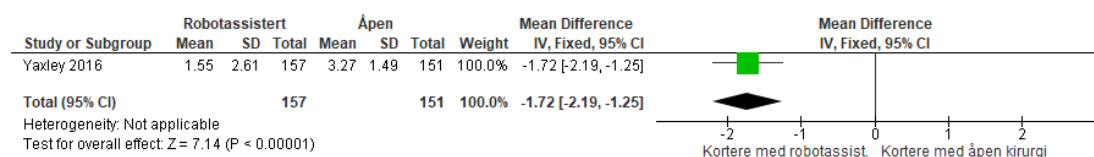
Ingen av de ikke-randomiserte studiene estimerte blodtap i ml, men Gandaglia 2014 og Pombe 2018 rapporterte andelen pasienter som fikk blodtransfusjon. Effektestimatet (OR 0,36; 95% KI 0,30 til 0,45) viste at færre pasienter fikk blodtransfusjon etter robotassistert prostatektomi enn etter åpen prostatektomi (Figur 10). Vi har moderat tillit til effektestimatet (Vedlegg 4).



Figur 10. Andel pasienter som fikk blodtransfusjon etter robotassistert og åpen prostatektomi i ikke-randomiserte studier.

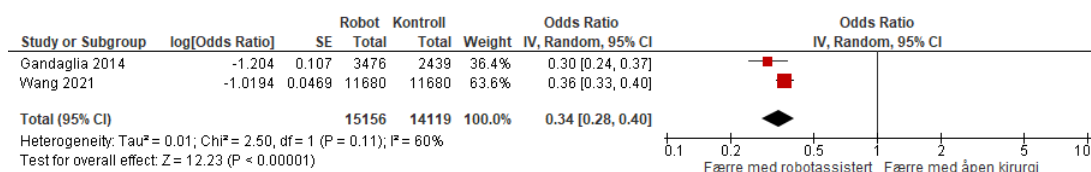
Liggetid på sykehus

RCT-en Yaxley 2016 rapporterte liggetid på sykehus i dager. Effektestimatet (MD -1,72 dager; 95% KI -2,19 til -1,25 dager) viste at robotassistert prostatektomi førte til kortere liggetid på sykehus enn åpen prostatektomi (Figur 11). Vi har moderat tillit til effektestimatet (Vedlegg 4).



Figur 11. Liggetid på sykehus (i dager) etter robotassistert og åpen prostatektomi i RCT-en Yaxley 2016.

Ingen av de ikke-randomiserte studiene rapporterte gjennomsnittlig liggetid på sykehus i dager, men tre studier oppga andelen pasienter med lang liggetid. Lang liggetid ble definert som mer enn to dager i Gandaglia 2014 og ble ikke spesifisert i Wang 2021. I Pompe 2018 ble lang liggetid definert som mer enn seks dager. Våre fageksperter vurderte at terskelverdien på seks dager detekterte pasienter med alvorlige komplikasjoner og var uegnet som surrogatmål for gjennomsnittlig liggetid. Vi inkluderte derfor ikke resultatet fra Pompe 2018 i metaanalysen. Det samlede effektestimater (OR 0,34; 95% KI 0,28 til 0,40) viste at andelen pasienter med lang liggetid var lavere etter robot-assistert enn etter åpen prostatektomi (Figur 12). Vi har moderat tillit til effektestimater (Vedlegg 4).

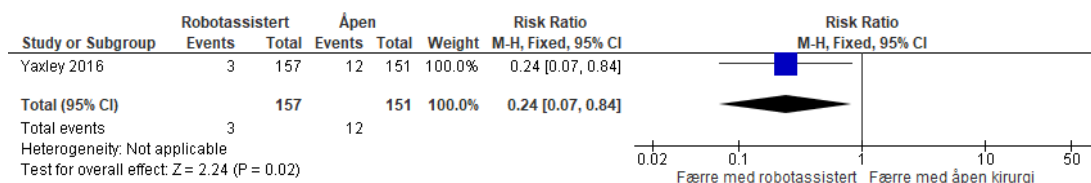


Figur 12. Andel pasienter med lang liggetid etter robotassistert og åpen prostatektomi i ikke-randomiserte studier.

Intraoperative komplikasjoner

RCT-en Yaxley 2016 fant færre intraoperative komplikasjoner blant pasienter som fikk robotassistert prostatektomi enn blant pasienter som fikk åpen prostatektomi (RR 0,24; 95% KI 0,07 til 0,84; Figur 13). Vi har lav tillit til effektestimater (Vedlegg 4).

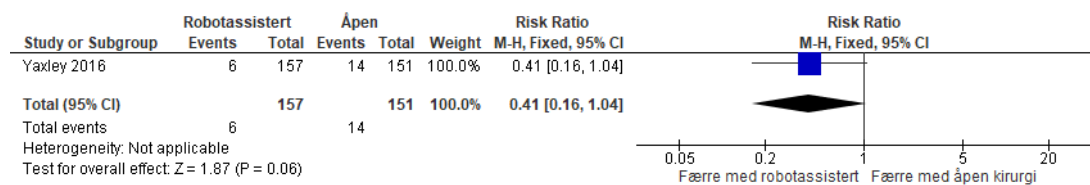
Ingen av de ikke-randomiserte studiene rapporterte antall intraoperative komplikasjoner.



Figur 13. Andel pasienter med intraoperative komplikasjoner ved robotassistert og åpen prostatektomi i RCT-en Yaxley 2016.

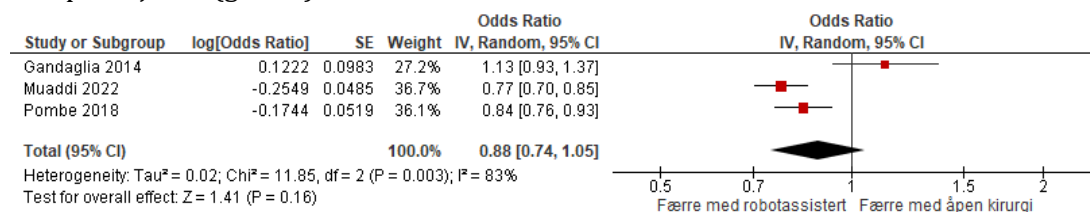
Postoperative komplikasjoner

RCT-en Yaxley 2016 brukte Clavien-Dindo-systemet til å klassifisere postoperative komplikasjoner og rapporterte antall pasienter med komplikasjoner (alle grader) de første 12 ukene etter operasjon. Effektestimater (RR 0,41) antyder at færre pasienter opplevde postoperative komplikasjoner etter robotassistert prostatektomi, men konfidensintervallet tilsier at effekten kan være lik i de to gruppene (95% KI 0,16 til 1,04; Figur 14). Vi har lav tillit til effektestimater (Vedlegg 4). Vi lagde også effektimater for antall pasienter med alvorlige komplikasjoner (grad 2 eller høyere). Effektestimater for alvorlige komplikasjoner ligner effektestimater for alle komplikasjoner, og presenteres i Vedlegg 3.



Figur 14. Andel pasienter med postoperative komplikasjoner (alle grader) de første 12 ukene etter robotassistert og åpen prostatektomi i RCT-en Yaxley 2016.

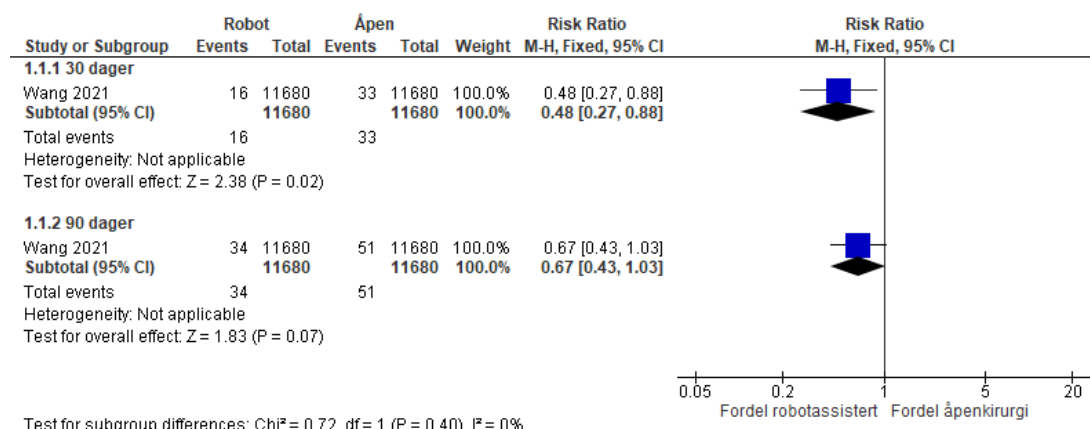
Tre ikke-randomiserte studier brukte Clavien-Dindo-systemet til å klassifisere postoperative komplikasjoner, og rapporterte antall pasienter med komplikasjoner (alle grader) de første 3 månedene etter operasjon. Effektestimatet (OR 0,88) antydte at færre pasienter opplevde postoperative komplikasjoner etter robotassistert prostatektomi, men konfidensintervallet tilsier at effekten kan være lik i de to gruppene (95% KI 0,74 til 1,05; Figur 15). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (Vedlegg 4). Bare Pombe 2018 rapporterte separate effektestimat for komplikasjoner av ulik grad. Forskerne fant at færre pasienter fikk alvorlige komplikasjoner (grad 2, 3a, 3b og 4) etter robotassistert prostatektomi, men fant ikke forskjell i andel pasienter med mindre alvorlige komplikasjoner (grad 1).



Figur 15. Andel pasienter med postoperative komplikasjoner de første 3 månedene etter robotassistert og åpen prostatektomi i ikke-randomiserte studier.

Kortidsmortalitet

RCT-en Yaxley 2016 rapporterte ikke kortidsmortalitet, men én ikke-randomisert studie (Wang 2021) rapporterte mortalitet de første 30 og 90 dagene etter operasjon. Risikoen for mortalitet var lav i alle grupper (0,1-0,4 %). Wang 2021 fant likevel lavere mortalitet blant pasienter som fikk robotassistert prostatektomi enn blant pasienter som fikk åpen prostatektomi (30 dager: RR 0,48; 95 % KI 0,27 til 0,88; 90 dager: RR 0,67; 95 % KI 0,43 til 1,03; Figur 16). Vi har lav tillit til effektestimatene (Vedlegg 4).



Test for subgroup differences: Chi² = 0.72, df = 1 (P = 0.40), I² = 0%

Figur 16. Mortalitet de første 30 og 90 dagene etter robotassistert og åpen prostatektomi i den ikke-randomiserte studien Wang 2021.

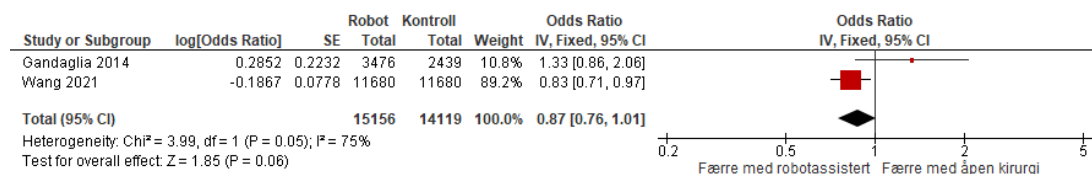
Reinnleggelser

RCT-en Yaxley 2016 rapporterte antall reinnleggelser i løpet av de 12 første ukene etter operasjon. Effektestimatet (RR 0,64) viste at robotassistert prostatektomi kan føre til færre reinnleggelser, men konfidensintervallet tilsier at effekten kan være lik i de to gruppene (95% KI 0,27 til 1,52; Figur 17). Vi har lav tillit til effektestimatet (Vedlegg 4).



Figur 17. Reinnleggelser etter robotassistert og åpen prostatektomi i RCT-en Yaxley 2016.

De to ikke-randomiserte studiene Gandaglia 2014 og Wang 2021 rapporterte antall reinnleggelser i løpet av de første 30 dagene etter operasjon. Effektestimatet (OR 0,87) viste at det var færre pasienter som ble reinnlagt etter robotassistert prostatektomi, men konfidensintervallet tilsier at andelen reinnleggelser kan være lik i de to gruppene (95% KI 0,76 til 1,01; Figur 18). Vi har lav tillit til effektestimatet (Vedlegg 4).



Figur 18. Reinnleggelser etter robotassistert og åpen prostatektomi i ikke-randomiserte studier.

Oppsummering av effekt for operasjonsrelaterte utfall

Våre vurderinger av tillit beskrives detaljert i GRADE-profiltabeller i Vedlegg 4. Vi har i hovedsak større tillit til effektestimatene som er basert på RCT-en enn til effektestimatene som er basert på de ikke-randomiserte studiene. Effektestimatene fra de to studietypene peker likevel stort sett i samme retning, og dette er en viktig styrke. Utfallet kirurgiske marginer er et unntak. Her peker effektestimatet fra RCT-en og de ikke-randomiserte studiene i hver sin retning, og vi er derfor svært usikre på effekten. Tabell 3 viser en oppsummering av effekt for operasjonsrelaterte utfall. I tabellen vises effektestimatene vi har høyest tillit til.

Tabell 3. Oppsummering av effekt for operasjonsrelaterte utfall

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til effektestimatet (GRADE)	Kommentarer
	Åpen kirurgi	Robotassistert teknikk				
Operasjonstid	234 min	MD 32,3 min lavere (42,3 lavere til 22.3 lavere)	-	308 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HØY	
Blodtap	1338 ml	MD 894 ml lavere (999 lavere til 789 lavere)	-	308 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HØY	2 ikke-RCT (n = 10610) rapp. utfallet, begge pekte i samme retning
Liggetid på sykehus	3,27 dager	MD 1,72 dager lavere (2,19 lavere til 1,25 lavere)	-	308 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	2 ikke-RCT (n = 29275) rapp. utfallet, begge pekte i samme retning
Intraoperative komplikasjoner	79 per 1 000	60 færre per 1 000 (74 færre til 13 færre)	RR 0,24 (0,07 til 0,84)	308 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV ^b	
Postoperative komplikasjoner	93 per 1 000	55 færre per 1 000 (78 færre til 4 flere)	RR 0,41 (0,16 til 1,04)	308 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV ^b	3 ikke-RCT (n = 33470) rapp. utfallet og pekte i samme retning
Reinnleggelser	79 per 1 000	29 færre per 1 000 (58 færre til 41 flere)	RR 0,64 (0,27 til 1,52)	308 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV ^b	2 ikke-RCT (n = 29275) rapp. utfallet og pekte i samme retning
Mortalitet (30 dager)	28 per 10 000	15 færre per 10 000 (21 færre til 3 færre)	RR 0,48 (0,27 til 0,88)	23 360 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ LAV ^{a, c}	

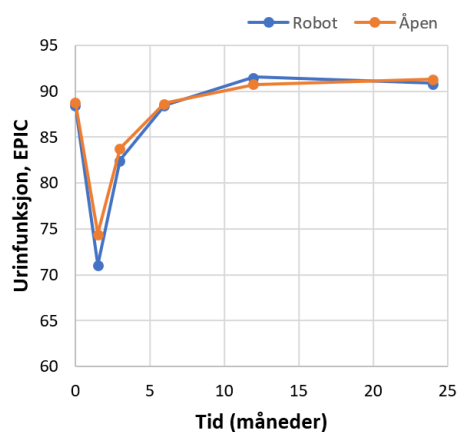
KI: konfidensintervall; MD: gjennomsnittsforskjell; n: antall deltakere; RCT: randomisert studie; RR: risk ratio

Vi har nedgradert tilliten til effektestimatene for: a: bredt KI; b: svært bredt KI og få hendelser; c: moderat risiko for systematisk skjevhet

Effekter – funksjonelle og pasientrapporterte utfall

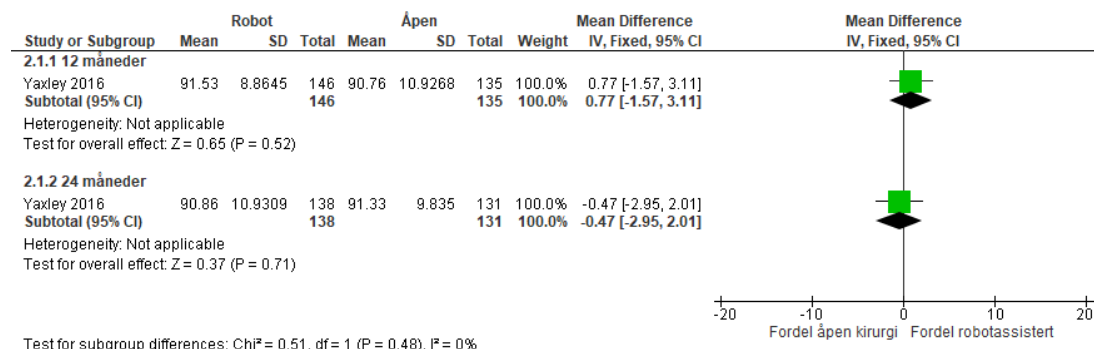
Urinfunksjon

I RCT-en Yaxley 2016 ble urinfunksjon målt med spørreskjemaet Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC). Pasientene besvarte spørreskjemaer før operasjon (tid = 0), og 1,5, 3, 6, 12 og 24 måneder etter operasjon. Skalaen går fra 0 til 100, og høye verdier innebærer god urinfunksjon. Urinfunksjonen ble betydelig redusert umiddelbart etter robotassistert og åpen prostatektomi, og ble gradvis forbedret i perioden etter operasjon (Figur 19).



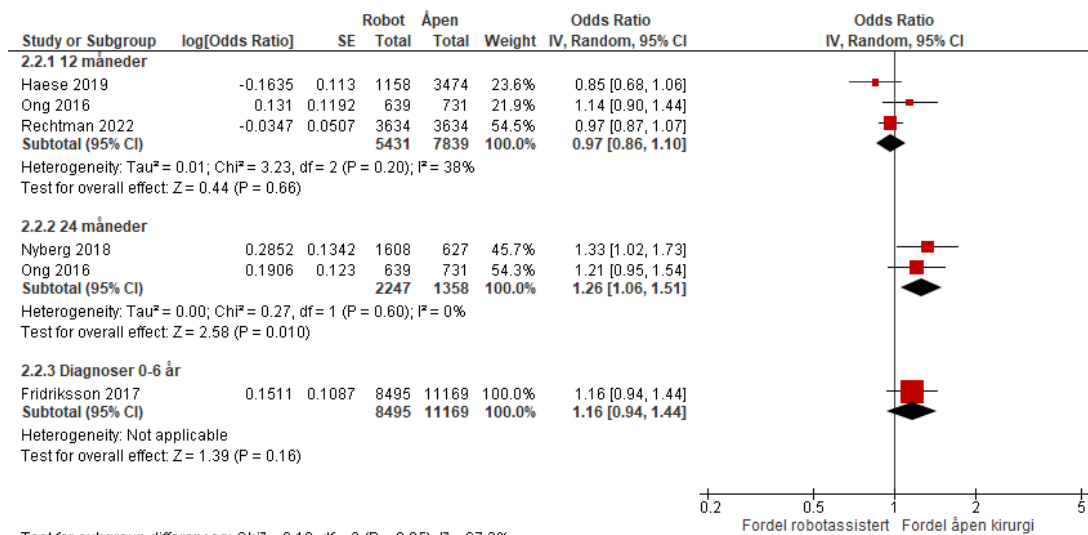
Figur 19. Urinfunksjon som funksjon av tid etter robotassistert (blå kurve) og åpen prostatektomi (oransje kurve) i RCT-en Yaxley 2016.

Vi lagde effektestimater for tidspunktene 12 og 24 måneder etter operasjon. Urinfunksjon rapporteres ofte på disse tidspunktene fordi tidspunktene anses å være etter den initiale tilhelingsfasen. Effektestimaterne viste at det var liten eller ingen forskjell i urinfunksjon for pasienter som fikk robotassistert og åpen prostatakтоми (12 måneder: MD 0,77; 95 % KI -1,57 til 3,11; 24 måneder: MD -0,47; 95 % KI -2,95 til 2,01; Figur 20). Vi har høy tillit til effektestimaterne (Vedlegg 4).



Figur 20. Urinfunksjon 12 og 24 måneder etter robotassistert og åpen prostatakтоми i RCT-en Yaxley 2016.

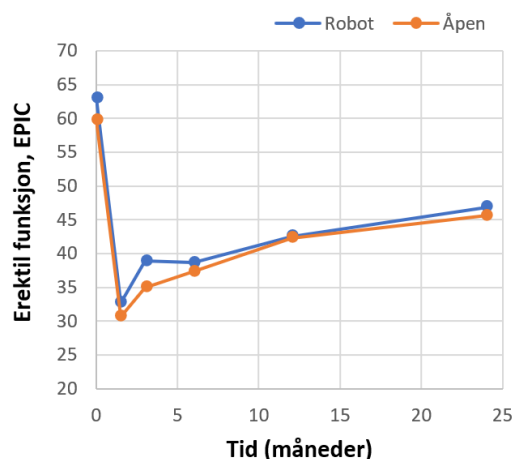
Syv ikke-randomiserte studier rapporterte andel pasienter med urininkontinens etter robotassistert og åpen prostatakтоми. Urininkontinens ble målt med spørreskjemaet EPIC, University of California Los Angeles (UCLA) prostata cancer index, eller med utvalgte spørsmål fra disse skjemaene. Effektestimater 12 måneder etter operasjon viste liten eller ingen forskjell mellom robotassistert og åpen prostatakтоми (OD 0,97; 95 % KI 0,86 til 1,10; Figur 21), mens effektestimater 24 måneder etter operasjon viste at litt færre pasienter opplevde urininkontinens etter åpen prostatakтоми (OD 1,26; 95 % KI 1,06 til 1,51; Figur 21). Vi har lav tillit til effektestimaterne (Vedlegg 4). En av studiene (Fridriksson 2017) rapporterte antall urininkontinens-diagnoser i perioden 0-6 år etter operasjon. Det var liten eller ingen forskjell i antall urininkontinens-diagnoser (OR 1,16; 95 % KI 0,94 til 1,44; Figur 21). Vi har svært lav tillit til effektestimaterne (Vedlegg 4). Chang 2022, O'Neil 2016 og Herleman 2016 rapporterte også urinfunksjon. Studiene fant ingen forskjell mellom robotassistert og åpen prostatakтоми 12 og 24 måneder etter operasjon, men kunne ikke inkluderes i metaanalysen fordi studiene ikke rapporterte alle nødvendige parametere.



Figur 21. Andel pasienter med urininkontinens 12 og 24 måneder etter robotassistert og åpen prostatektomi, og andel urininkontinens-diagnoser i perioden 0-6 år etter operasjon i ikke-randomiserte studier.

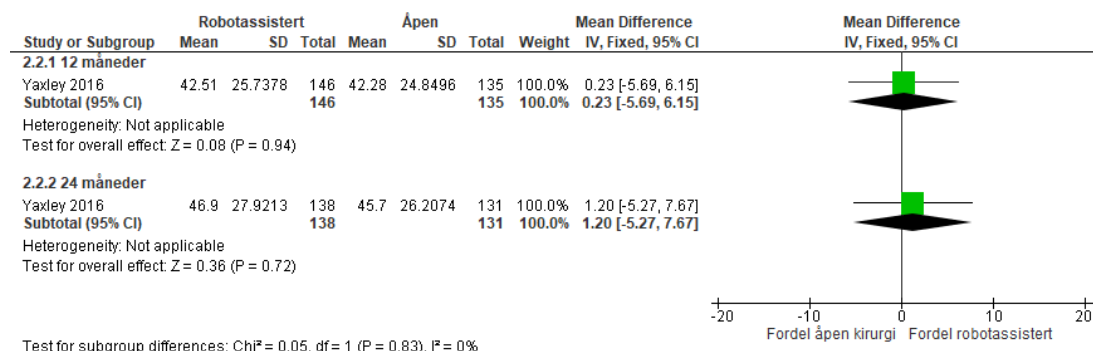
Erekttil funksjon

I RCT-en Yaxley 2016 ble erekttil funksjon målt med spørreskjemaet EPIC og International Index of Erectile Function (IIEF). Pasientene besvarte spørreskjemaene før operasjon (tid = 0), og 1,5, 3, 6, 12 og 24 måneder etter operasjon. De to spørreskjemaene ga sammenfallende resultater, og i denne metodevurderingen rapporterer vi EPIC-resultatene. Skalaen går fra 0 til 100 der høye verdier innebærer god erekttil funksjon. Erekttil funksjon ble betydelig redusert umiddelbart etter robotassistert og åpen prostatektomi, og ble gradvis forbedret i perioden etter operasjon (Figur 22).



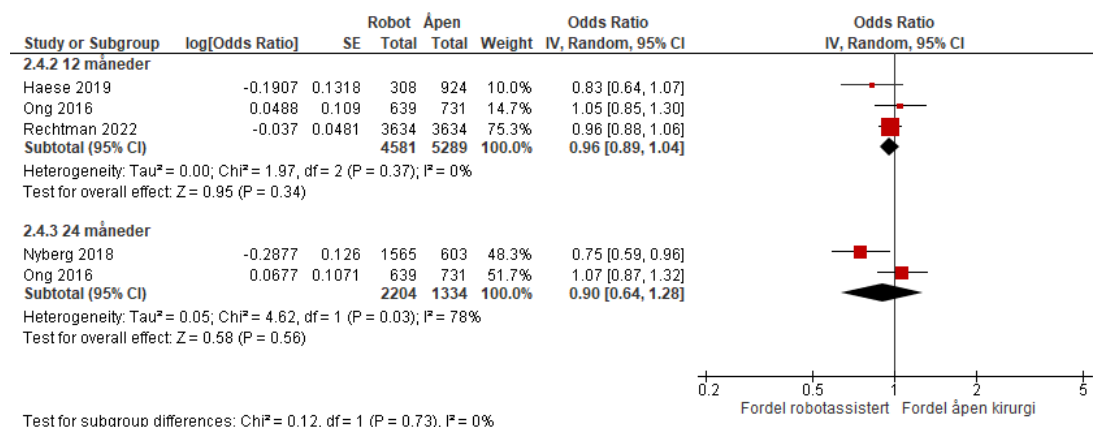
Figur 22. Erekttil funksjon som funksjon av tid etter operasjon for pasienter som fikk robotassistert (blå kurve) og åpen prostatektomi (oransje kurve) i RCT-en Yaxley 2016.

Vi lagde effektestimater for tidspunktene 12 og 24 måneder etter operasjon. Effektestimaterne viste at det var liten eller ingen forskjell i erekttil funksjon for pasienter som fikk robotassistert og åpen prostatektomi (12 måneder: MD 0,23; 95 % KI -5,69 til 6,15; 24 måneder: MD 1,20; 95 % KI -5,27 til 7,67; Figur 23). Vi har høy tillit til effektestimaterne.



Figur 23. Erekttil funksjon 12 og 24 måneder etter robotassistert og åpen prostatektomi i RCT-en Yaxley 2016.

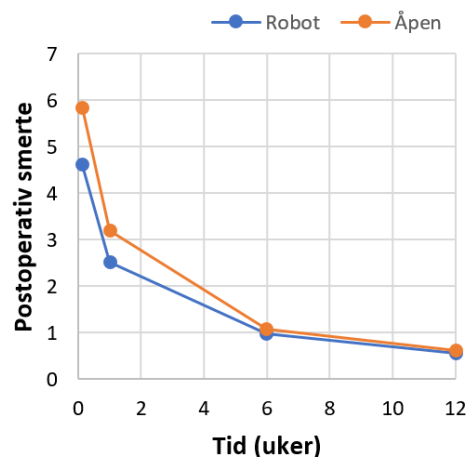
Syv ikke-randomiserte studier rapporterte andel pasienter med erekttil dysfunksjon etter robotassistert og åpen prostatektomi. Erekttil dysfunksjon ble målt med spørreskjemaet EPIC, UCLA prostata cancer index, eller med utvalgte spørsmål fra disse skjemaene. Effektestimatene 12 og 24 måneder etter operasjon viste liten eller ingen forskjell mellom robotassistert og åpen prostatektomi (12 måneder: OR 0,96; 95 % KI 0,89 til 1,04; 24 måneder: OR 0,90; 95 % KI 0,64 til 1,28; Figur 24). Vi har lav og svært lav tillit til effektestimatene (Vedlegg 4). Studiene Chang 2022, O'Neil 2016 og Herleman 2016 rapporterte også erekttil funksjon. Chang 2022 og Herleman 2016 fant ingen forskjell i erekttil funksjon mellom robotassistert og åpen prostatektomi 12 og 24 måneder etter operasjon, mens O'Neil 2016 fant litt bedre erekttil funksjon blant pasienter som fikk robotassistert prostatektomi 12 måneder etter operasjon. De tre studiene kunne ikke inkluderes i metaanalysen fordi studiene ikke rapporterte alle nødvendige parametere.



Figur 24. Andel pasienter med erekttil dysfunksjon 12 og 24 måneder etter robotassistert og åpen prostatektomi i ikke-randomiserte studier.

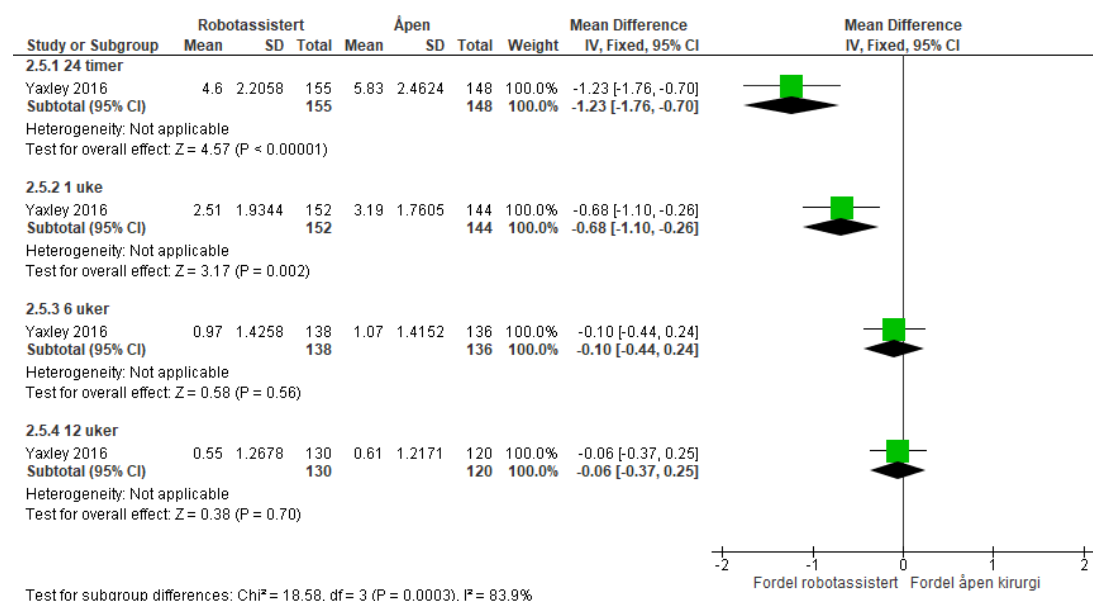
Postoperativ smerte

I RCT-en Yaxley 2016 ble postoperativ smerte målt med *surgical pain score*, en skala fra 0 til 10 der 0 indikerer ingen smerte og 10 indikerer verst tenkelig smerte. Postoperativ smerte ble målt 24 timer, og 1, 6 og 12 uker etter operasjon. Smerte ved aktivitet, smerte ved hvile og verste opplevde smerte ble rapportert. Vi gjengir smerte ved aktivitet i vår metodevurdering. Smertene var størst 24 timer etter operasjon og avtok gradvis (Figur 25).



Figur 25. Postoperativ smerte som funksjon av tid etter operasjon for pasienter som fikk robotassistert (blå kurve) og åpen prostatektomi (oransje kurve) i RCT-en Yaxley 2016.

Effektestimatene viste at pasienter opplevde mindre smerte etter robotassistert prostatektomi 24 timer og 1 uke etter operasjon (24 timer: MD -1,23; 95 % KI -1,76 til -0,70; 1 uke: MD -0,68; 95% KI -1,10 til -0,26; Figur 26). Det var liten eller ingen forskjell i smerte 6 og 12 uker etter operasjon mellom pasienter som fikk robotassistert og åpen prostatektomi (6 uker: MD -0,10; 95 % KI -0,44 til 0,24; 12 uker: MD -0,06; 95% KI -0,37 til 0,25; Figur 26). Vi har middels tillit til effektestimatene for 24 timer og 1 uke og høy tillit til effektestimatene for 6 og 12 uker (Vedlegg 4). Ingen av de inkluderte ikke-randomiserte studiene rapporterte postoperativ smerte.

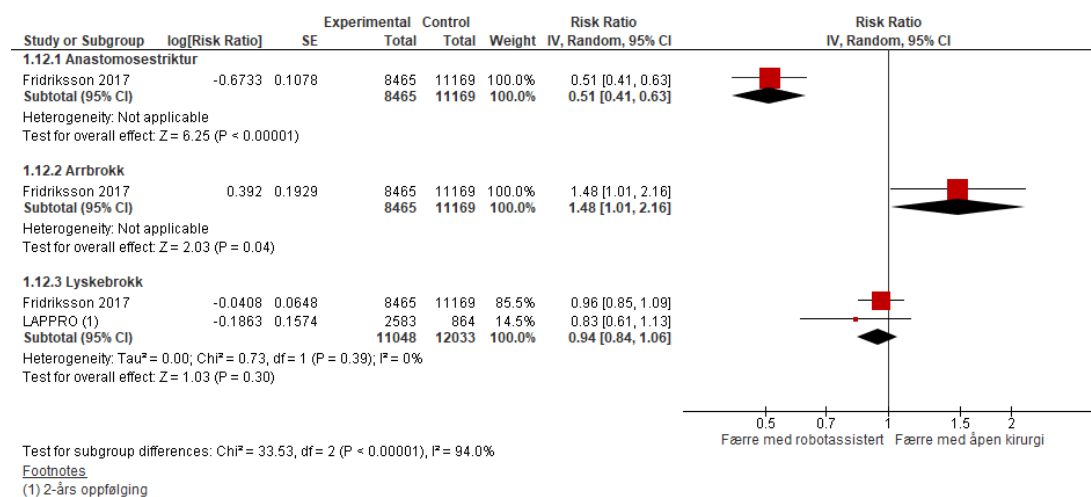


Figur 26. Postoperativ smerte 24 timer og 1, 6 og uker etter robotassistert og åpen prostatektomi, i RCT-en Yaxley 2016.

Anastomosestriktur og brokk

RCT-en Yaxley 2016 rapporterte ikke langtidskomplikasjonene anastomosestriktur og brokk, men to ikke-randomiserte studier rapporterte disse utfallene. Fridriksson 2017 rapporterte antall pasienter med anastomosestriktur, arrbrokk og lyskebrokk i løpet av de seks første årene etter operasjon, og LAPPRO rapporterte antall pasienter med lyskebrokk i løpet av de to første årene etter operasjon. Risikoen for anastomosestriktur

var mindre etter robotassistert prostatektomi (RR 0,51; 95 % KI 0,41 til 0,63; Figur 27), mens risikoen for arrbrokk var mindre etter åpen prostatektomi (RR 1,48; 95 % KI 1,01 til 2,16; Figur 27). Forfatterne påpekte at forskjellen i arrbrokk bare var signifikant i den første delen av studieperioden (2004-2009), og at andelen arrbrokk etter robotassistert og åpen prostatektomi var sammenlignbar i den siste delen av studieperioden (2010-2014). Dette kan tyde på at resultatene av robotassistert prostatektomi gradvis ble forbedret etter hvert som kirurger og operasjonsteam fikk mer erfaring med operasjonsteknikken. Det var liten eller ingen forskjell i risiko for lyskebrokk mellom de to operasjonsmodalitetene (RR 0,94; 95 % KI 0,84 til 1,06; Figur 27). Vi har lav tillit til effektestimaterne for anastomosestriktur og lyskebrokk og svært lav tillit til effektestimaterne for arrbrokk (Vedlegg 4).



Figur 27. Anastomosestriktur, arrbrokk og lyskebrokk etter robotassistert og åpen prostatektomi i ikke-randomiserte studier.

Helserelatert livskvalitet, angst og depresjon

I RCT-en Yaxley 2016 ble helserelatert livskvalitet vurdert med spørreskjemaet 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), og angst og depresjon ble vurdert med verktøyet Hospital Anxiety and Depression Score (HADS). Utfallene ble rapportert før operasjon, og 1,5, 3, 6, 12 og 24 måneder etter operasjon. Det var liten eller ingen forskjell i disse utfallene for pasienter som fikk robotassistert og åpen prostatektomi, ved alle tidspunktene. Forest plot og effektestimater for 12 måneder etter operasjon vises i Vedlegg 3. Ingen av de inkluderte ikke-randomiserte studiene rapporterte helserelatert livskvalitet eller angst og depresjon.

Oppsummering av effekt for funksjonelle utfall

Våre vurderinger av tillit beskrives detaljert i GRADE-profiltabeller i Vedlegg 4. Vi har i hovedsak større tillit til effektestimaterne som er basert på RCT-en Yaxley 2016 enn til effektestimaterne som er basert på de ikke-randomiserte studiene. Effektestimaterne fra de ikke-randomiserte studiene peker likevel i samme retning som effektestimaterne fra RCT-en og dette er en viktig styrke. Tabell 4 viser en oppsummering av effekt for funksjonelle utfall. I tabellen vises effektestimaterne vi har høyest tillit til.

Tabell 4. Oppsummering av effekt for funksjonelle utfall

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til effektestimater (GRADE)	Kommentarer
	Åpen kirurgi	Robotassistert teknikk				
Urinfunksjon (12 mnd)	90,8	MD 0,77 lavere (1,51 lavere til 3,11 høyere)	-	281 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HØY	3 ikke-RCT (n = 13270) rapp. utfallet, ingen fant effekt
Erekttil funksjon (12 mnd.)	42,3	MD 0,23 høyere (5,69 lavere til 6,15 høyere)	-	281 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HØY	3 ikke-RCT (n = 9870) rapp. utfallet, ingen fant effekt
Postoperativ smerte (24 t)	5,83	MD 1,23 lavere (1,76 lavere til 0,7 lavere)	-	303 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	
Anastomosestriktur	193 per 1 000	95 færre per 1 000 * (114 færre til 71 færre)	RR 0,51 (0,41 til 0,63)	19 634 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ LAV ^b	
Lyskebrokk	198 per 1 000	12 færre per 1 000 * (32 færre til 12 flere)	RR 0,94 (0,84 til 1,06)	23 081 (2 ikke-RCT)	⊕⊕○○ LAV ^b	

KI: konfidensintervall; MD: gjennomsnittsforskjell; n: antall deltakere; RR: risk ratio; RCT: randomisert studie;

Vi har nedgradert tilliten til effektestimaterne for: a: bredt KI; b: studie(r) med høy risiko for systematisk skjevhet

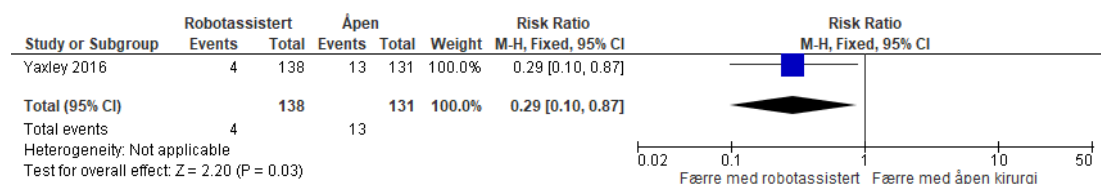
Urinfunksjon og erekttil funksjon er målt med spørreskjemaet Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC). Skalaen går fra 0 til 100 og høye verdier innebærer god funksjon. Smerte er målt med Surgical Pain Score, en skala fra 0-10 der 10 indikerer verst tenkelige smerte.

* absolutt effekt er beregnet fra risikoen i kontrollgruppe (ujustert) og det justerte effektestimater

Effekter – onkologiske utfall

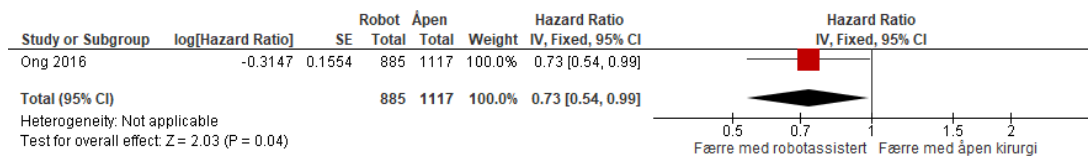
Biokjemisk tilbakefall

RCT-en Yaxley 2016 definerte biokjemisk tilbakefall som postoperative PSA-målinger på 0,2 ng/ml eller høyere, og hadde en oppfølgingstid på 24 måneder. Antallet biokjemiske tilbakefall var lavt i begge grupper, og var lavere i gruppen som fikk robotassistert prostatektomi enn i gruppen som fikk åpen prostatektomi (RR 0,29; 95 % KI 0,10 til 0,87; Figur 28). Vi har lav tillit til effektestimater (Vedlegg 4).



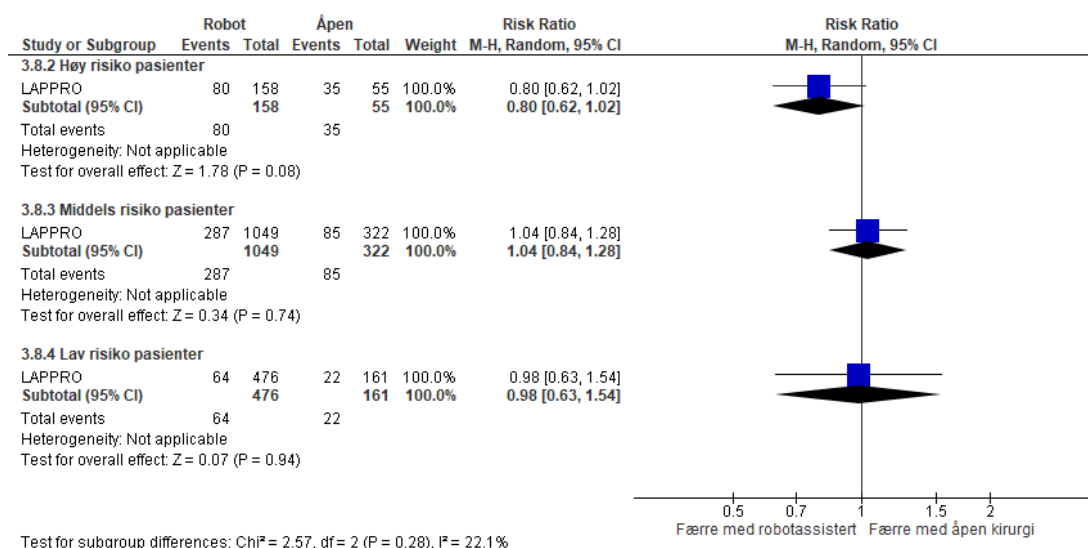
Figur 28. Biokjemisk tilbakefall de første 24 månedene etter robotassistert og åpen prostatektomi i RCT-en Yaxley 2016.

Tre ikke-randomiserte studier rapporterte biokjemisk tilbakefall. Ong 2016 definerte biokjemisk tilbakefall som postoperative PSA-målinger på 0,2 ng/ml eller høyere, og hadde en oppfølgingstid på 21 måneder. Studien fant færre tilbakefall blant pasienter som fikk robotassistert prostatektomi enn blant pasienter som fikk åpen prostatektomi (HR 0,73; 95 % KI 0,54 til 0,99; Figur 29). Vi har svært lav tillit til effektestimater (Vedlegg 4).



Figur 29. Biokjemisk tilbakefall de første 21 månedene etter robotassistert og åpen prostatektomi i den ikke-randomiserte studien Ong 2016.

LAPPRO definerte biokjemisk tilbakefall som postoperative PSA-målinger på 0,25 ng/ml eller høyere, og hadde en oppfølgingstid på åtte år. Studien rapporterte separate effektestimater for pasienter med høy, middels og lav risiko klassifisert med D'Amico-systemet. Effektestimaterne antydte at høyrisiko-pasienter som fikk robotassistert prostatektomi hadde lavere tilbakefallsrate enn høyrisiko-pasienter som fikk åpen prostatektomi (RR 0,80; 95 % KI 0,62 til 1,02; Figur 30). Det var liten eller ingen forskjell i tilbakefallsrate for pasienter med middels og lav risiko (middels risiko: RR 1,04; 95 % KI 0,84 til 1,28; lav risiko: RR 0,98; 95 % KI 0,63 til 1,54; Figur 30). Vi har svært lav tillit til effektestimaterne (Vedlegg 4). Vi vurderte at det ikke var meningsfullt å slå sammen effektestimaterne fra Ong 2016 og LAPPRO i metaanalyse fordi studiene rapporterte ulike effektestimater (HR og RR) og fordi oppfølgingstiden var svært forskjellig (21 måneder og 8 år).



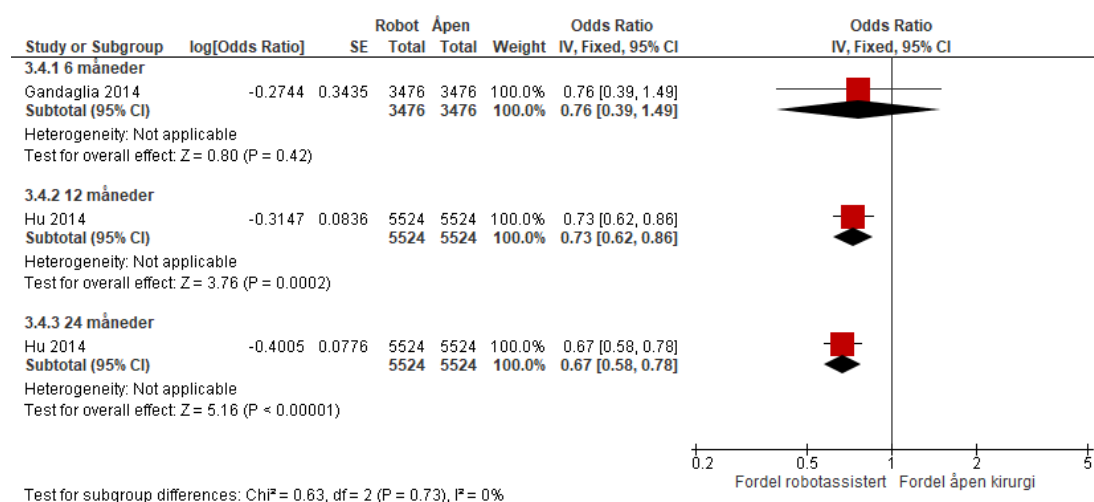
Figur 30 Biokjemisk tilbakefall de første 8 årene etter robotassistert og åpen prostatektomi for pasienter med høy, middels og lav D'Amico risiko i den ikke-randomiserte studien LAPPRO.

Haese 2019 rapporterte også biokjemisk tilbakefall. Denne studien brukte kirurgisk margin som justeringsfaktor for å lage propensity-matchede populasjoner. Dette innebærer at forfatterne lagde matchede populasjoner (robotassistert og åpen) med identisk andel positiv kirurgisk margin. Dette er problematisk fordi positiv kirurgisk margin er en sterk prediktor for biokjemisk tilbakefall. Ved å justere bort forskjeller i kirurgiske marginer kan derfor Haese 2019 ha fjernet mulige forskjeller i biokjemisk tilbakefall. Vi har derfor ikke inkludert effektestimater fra Haese 2019 i metodevurderingen vår.

Behov for tilleggsbehandling

RCT-en Yaxley 2016 rapporterte antall pasienter som fikk tilleggsbehandling (stråleterapi, hormonterapi eller kjemoterapi) i oppfølgingsperioden på 24 måneder. Antallet pasienter som fikk tilleggsbehandling var lavt i begge grupper, og forfatterne oppgav at tilleggsbehandlingen ble gitt før biokjemisk tilbakefall i de fleste tilfeller. Andel pasienter som fikk tilleggsbehandling gjenspeilte derfor ikke hvorvidt robotassistert eller åpen prostatektomi forhindret tilbakefall, og gjengis ikke i metodevurderingen vår.

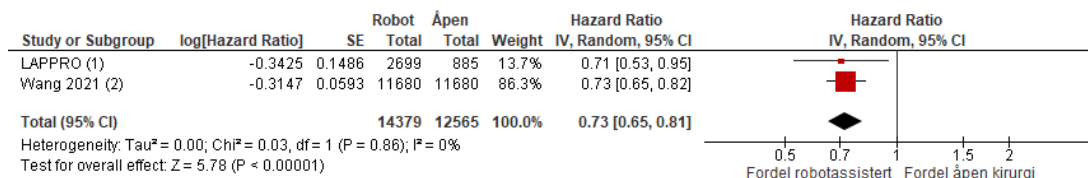
To ikke-randomiserte studier (Gandaglia 2014 og Hu 2014), rapporterte behovet for tilleggsbehandling (stråleterapi eller hormonterapi) etter robotassistert og åpen prostatektomi. Forfatterne oppgav at mindre tilleggsbehandling gjenspeilte bedre tumorkontroll og mindre tilbakefall. Gandaglia 2014 fant liten eller ingen forskjell i behov for tilleggsbehandling de første 6 månedene etter robotassistert og åpen prostatektomi (OR 0,76; 95 % KI 0,39 til 1,49; Figur 31). Vi har svært lav tillit til effektestimaten. Hu 2014 kartla behovet for tilleggsbehandling de første 12 og 24 månedene etter operasjon, og fant at behovet for tilleggsbehandling var lavere etter robotassistert prostatektomi enn etter åpen prostatektomi (12 måneder: OR 0,73; 95 % KI 0,62 til 0,86; 24 måneder: OR 0,67; 95 % KI 0,58 til 0,78; Figur 31). Vi har lav tillit til effektestimaten.



Figur 31. Behov for tilleggsbehandling (stråleterapi eller hormonterapi) de første 6, 12 og 24 månedene etter robotassistert og åpen prostatektomi.

Overlevelse

RCT-en Yaxley 2016 hadde en oppfølgingstid på 24 måneder og rapporterte følgelig ikke langtidsoverlevelse. De ikke-randomiserte studiene LAPPRO og Wang 2021 rapporterte henholdsvis 8- og 5-års overlevelse. Det samlede effektestimaten viste høyere overlevelse etter robotassistert prostatektomi enn etter åpen prostatektomi (HR 0,73; 95 % KI 0,65 til 0,81; Figur 32). Vi har moderat tillit til effektestimaten (Vedlegg 4).



Footnotes

- (1) 8-års overlevelse
- (2) 5-års overlevelse

Figur 32. Overlevelse (8 og 5 år) etter robotassistert og åpen prostatektomi i ikke-randomiserte studier.

Oppsummering av effekt for onkologiske utfall

Både RCT-en Yaxley 2016 og to ikke-randomiserte studier rapporterte biokjemisk tilbakefall. Vi har størst tillit til effektestimater fra RCT-en. Effektestimaterne fra de ikke-randomiserte studiene pekte likevel i samme retning, noe som er en viktig styrke. Våre vurderinger av tillit beskrives detaljert i GRADE-profiltabeller i Vedlegg 4. For utfallene *behov for tilleggsbehandling* og *overlevelse* er effektestimaterne våre bare basert på ikke-randomiserte studier. Tabell 5 oppsummerer effekt for onkologiske utfall. I tabellen vises effektestimaterne vi har høyest tillit til.

Tabell 5. Oppsummering av effekt for onkologiske utfall

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til effektestimater (GRADE)	Kommentarer
	Åpen kirurgi	Robotassistert teknikk				
Biokjemisk tilbakefall	99 per 1 000	70 færre per 1 000 (89 færre til 13 færre)	RR 0,29 (0,10 til 0,87)	269 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV ^a	2 ikke-RCT (n = 4223) rapp. utfallet, begge pekte i samme retning
Behov for tilleggsbehandling (24 mnd)	-	-	OR 0,67 (0,58 til 0,78)	11 048 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ LAV ^b	
Overlevelse (risiko for død)	57 per 1 000	15 færre per 1 000 (20 færre til 11 færre)	HR 0,73 (0,65 til 0,81)	26 944 (2 ikke-RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ^c	

KI: konfidensintervall; n: antall deltakere; RR: risk ratio; OR: odds ratio; HR: hazard ratio; RCT: randomisert studie

Vi har nedgradert tilliten til effektestimaterne for: **a:** svært bredt KI og få hendelser; **b:** studie(r) med høy RoB; **c:** en stor studie med moderat RoB (vektes 86 %) og en mindre studie med høy RoB. For overlevelse gjengir forventet absolutt effekt risikoen for død, beregnet fra risikoen i kontrollgruppe (justert) og det justerte effektestimateret.

Organisering

Det er innført flere enn 20 robotkirurgisystemer i norske sykehus. Felles for robotkirurgisystemene er at de brukes til flere typer indikasjoner. Robotsystemene er ofte plassert på egne operasjonsstuer som er dedikert til robotkirurgi og som brukes til ulike sykdomsgrupper (gjerne på ulike dager). Denne organiseringen skiller seg fra tradisjonell kirurgi der man gjerne har hatt separate operasjonsstuer for eksempelvis gynekologisk kirurgi, gastrokirurgi og urologisk kirurgi. Hensikten med den nye organiseringen er at robotkirurgisystemene skal utnyttes maksimalt, slik at kostnaden per operasjon kan holdes så lav som mulig.

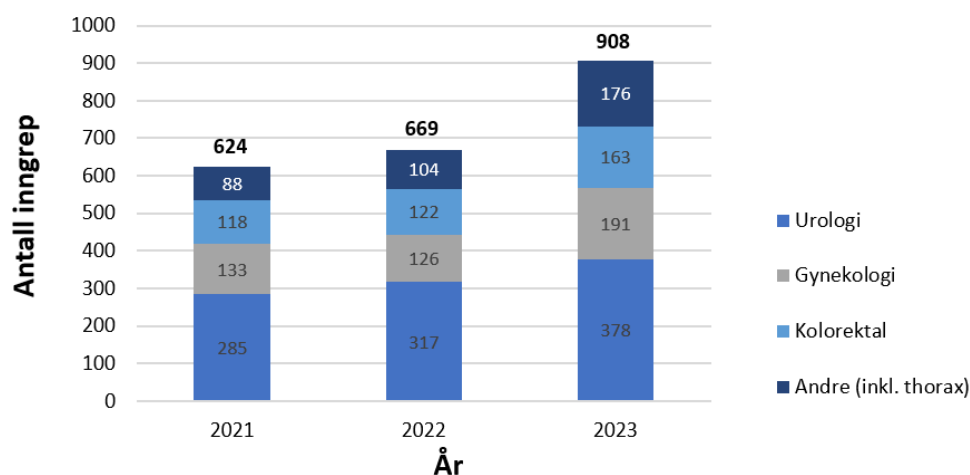
Hvilke og hvor mange inngrep som gjøres på robotkirurgisystemene varierer fra sykehus til sykehus. For å illustrere denne variasjonen beskriver vi organiseringen av robotkirurgien ved tre sykehus.

Vi innhentet informasjon om organisering av robotassistert kirurgi fra Haukeland universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN Tromsø) og Akershus universitetssykehus (Ahus). Informasjonen er innhentet fra kliniske fageksperter tilknyttet denne metodevurderingen (Haukeland og UNN Tromsø) og kliniske fageksperter tilknyttet tilsvarende metodevurderinger av robotassistert hysterektomi (Ahus) og rektumreseksjon (Haukeland og UNN Tromsø). I tillegg har vi fått nyttige innspill fra Stig Müller og Lars Martin Rekkedal ved henholdsvis Ahus og Sykehuset innlandet (Hamar). Alle eksempelsykehusene er store universitetssykehus. Antall robotassisterte inngrep og organisering av robotkirurgi kan være vesentlig annerledes ved mindre sykehus.

Haukeland universitetssykehus

Haukeland universitetssykehus har tre robotkirurgisystemer som er plassert på tre ulike operasjonsstuer. Den første operasjonsstua brukes til prostatektomi 3-4 dager i uka og andre urologiske inngrep 1-2 dager i uka. Den andre operasjonsstua brukes til kolorektale inngrep (inkludert rektumreseksjon) 3 dager i uka og binyreinnngrep 0-1 dag i uka. Den tredje operasjonsstua brukes til gynekologiske inngrep (inkludert hysterektomi) 3 dager i uka og thorax-operasjoner 1 dag i uka. De to sistnevnte operasjonsstuene har som regel en dag i uka uten robotassistert kirurgi. Haukeland kan gjennomføre to robotassisterte prostatektomier eller to hysterektomier innenfor normal arbeidstid, og tre prostatektomier med litt utvidet arbeidstid. Rektumreseksjoner er ofte mer tidkrevende, og det gjennomføres sjelden mer enn to robotassisterte rektumreseksjoner på en dag. Haukeland har hatt en økning i antall robotassisterte operasjoner de

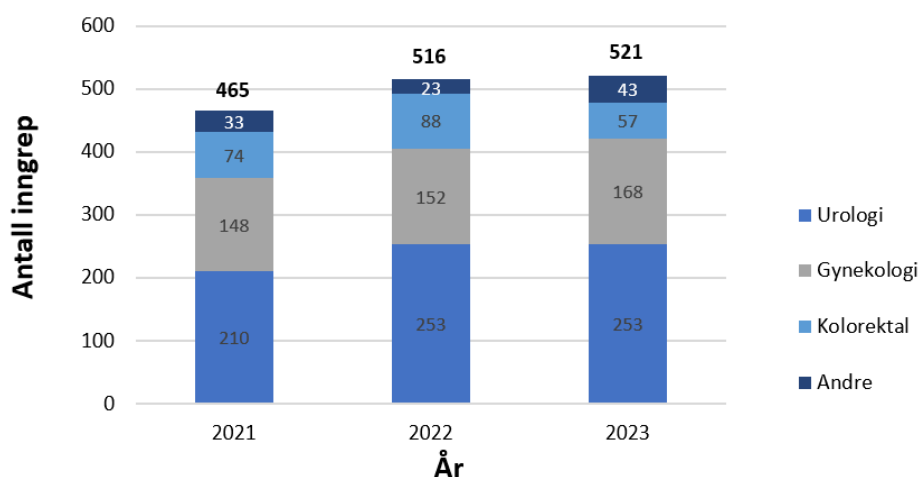
siste årene, og gjennomførte 908 robotassisterte inngrep i 2023 (Figur 33). Det gjennomføres flest urologiske inngrep hvorav prostatektomi er det mest vanlige inngrepet. Gynekologiske (inkludert hysterektomi) og kolorektale inngrep (inkludert rektumreseksjon) er de nest mest vanlige robotassisterte operasjonene (Figur 33).



Figur 33. Antall robotassisterte operasjoner per år og per indikasjon ved Haukeland universitetssykehus.

Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN Tromsø)

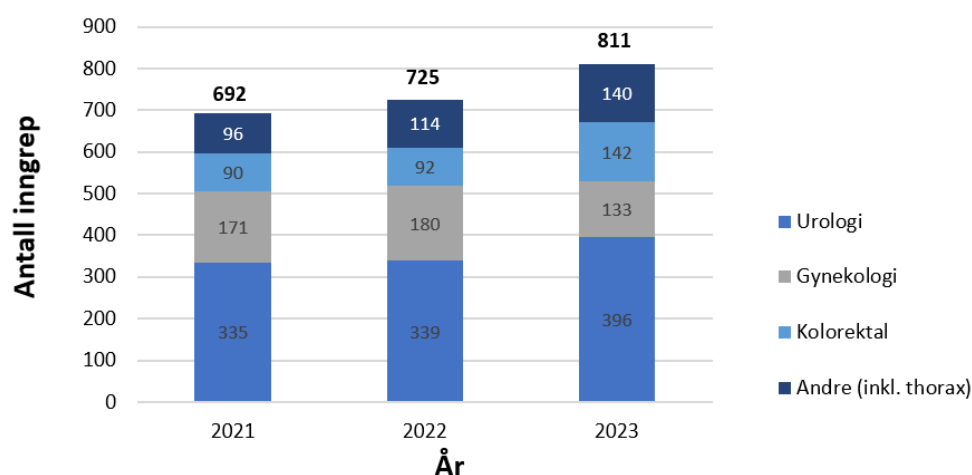
UNN Tromsø har to robotkirurgisystemer. De to systemene brukes til urologisk kirurgi tre dager i uka, gynekologisk kirurgi tre dager i uka, gastrokirurgi to dager i uka, og lungekirurgi en dag i uka. Øre-nese-hals- og endokrin kirurgi har en dag annenhver uke. UNN Tromsø har hatt en økning i antall robotassisterte operasjoner de siste årene, og gjennomførte 521 robotassisterte inngrep i 2023 (Figur 34). Sykehuset gjør som regel to eller tre prostatektomier per dag. Det gjennomføres flest urologiske inngrep, og om lag halvparten av de urologiske inngrepene er prostatektomier. Gynekologiske (inkludert hysterektomi) og kolorektale inngrep (inkludert rektumreseksjon) er de nest mest vanlige robotassisterte operasjonene (Figur 34).



Figur 34. Antall robotassisterte operasjoner per år og per indikasjon ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN Tromsø).

Akershus universitetssykehus (Ahus)

Ahus har to robotkirurgisystemer som er plassert på to forskjellige operasjonsstuer. Den første operasjonsstua brukes vanligvis til prostatektomi en dag i uka, gastrokirurgi to dager i uka og thorax-kirurgi en fast dag i uka. Den siste ukedagen deles mellom hysterektomi og thorax-kirurgi. Den andre operasjonsstua brukes vanligvis til prostatektomi to dager i uka, nyrekirurgi to dager i uka og hysterektomi en dag i uka. Sykehuset påpeker at de endrer fordelingen ved behov, og at det er svært få dager hvor robotkirurgisystemene ikke brukes. Ahus kan gjennomføre to eller tre prostatektomier per dag, tre hysterektomier per dag, og en eller to rektumreseksjoner per dag. Antallet robotassisterte inngrep har økt de siste årene, og i 2023 gjennomførte Ahus 811 robotassisterte inngrep. Dette er mer enn 400 inngrep per robotkirurgisystem, og er høye tall både i nasjonal og internasjonal sammenheng. Ahus forteller at de har en egen styringsgruppe for robotkirurgi som har jobbet systematisk med organisering, kapasitetsutnyttelse og trening/opplæring for å øke antallet inngrep slik at prisen per inngrep skal være så lav som mulig. Det gjennomføres flest urologiske inngrep, hvorav prostatektomi er det vanligste inngrepet. Gynekologiske (inkludert hysterektomi) og kolorektale inngrep (inkludert rektumreseksjon) er de nest mest vanlige robotassisterte operasjonene (Figur 35).



Figur 35. Antall robotassisterte operasjoner per år og per indikasjon ved Akershus universitetssykehus (Ahus).

Personell ved robotassistert kirurgi

Robotassistert kirurgi gjøres vanligvis av et team bestående av to kirurger, to operasjonssykepleiere og en anestesisykepleier. I tillegg bistår en anestesilege som gjerne har ansvar for flere operasjonsstuer samtidig. Dette er samme personelloppsett som brukes til tilsvarende inngrep med konvensjonell laparoskopisk og åpen teknikk. På Haukeland og UNN Tromsø brukes dette oppsettet til alle typer robotassistert kirurgi (inkludert prostatektomi, hysterektomi og rektumreseksjon). På Ahus og Sykehuset Innlandet (Hamar) gjøres flere robotassisterte inngrep med bare en kirurg. En av operasjonssykepleierne er da spesialutdannet for å assistere kirurgen som sitter ved konsollen. Ahus har laget en egen etterutdanning for denne type operasjonssykepleiere (kalt «Registered Nurse First Assist»). Hensikten med den alternative organiseringen er

å spare lønnskostnader, og å frigjøre kirurgkapasitet som ofte er en begrenset ressurs. Ahus og Hamar har god erfaring med den alternative organiseringen for robotassistert prostatektomi og hysterektomi, men benytter standard personelloppsett til rektumreseksjoner fordi det er et nasjonalt krav med to kirurger til dette inngrepet. Sykehusene bruker standard personelloppsett (med to kirurger) for prostatektomier og hysterektomier som gjøres med åpen og konvensjonell laparoskopisk teknikk. Både standard og alternativt personelloppsett muliggjør opplæring av kirurger. Kirurg-i-opplæring kan sitte i egen konsoll ved robotkirurgisystem som har to konsoller, eller assistere sammen med kirurg eller spesialutdannet operasjonssykepleier i operasjonsfeltet.

Leverandører av robotkirurgisystemer

Alle robotkirurgisystemer i norske sykehus er forskjellige *da Vinci* modeller fra leverandøren Intuitive. Denne leverandøren har hatt en monopolstilling inntil helt nylig. Nå tilbyr også andre leverandører robotkirurgisystemer i Norden og Norge. Enkelte av de nye leverandørene har vunnet anbudskonkurranser i nordiske land. Eksempelvis har leverandøren Medtronic vunnet anbud med sitt robotkirurgisystem *Hugo RAS* for Rigshospitalet i København, Sundsvall i Sverige og Helsinki i Finland. Leverandøren CMR Surgical har vunnet en rammeavtale i Västra Götlandsregion for stillingen «mobil kirurgirobot» med sitt robotkirurgisystem *Versius*. I den samme rammeavtalen vant leverandøren Intuitive for stillingen «stasjonær kirurgirobot» med sitt robotkirurgisystem *da Vinci*. Västra Götlandsregion er den største helseregionen i Sverige og inkluderer blant annet Sahlgrenska universitetssykehus. Denne informasjonen er innhentet fra de aktuelle leverandørene.

Andre forhold ved organisering av robotassistert kirurgi

Det er også andre forhold som har betydning for organisering av robotkirurgi. Nedenfor lister vi forhold som kan være nyttige å vurdere, men som vi ikke har beskrevet eller hensyntatt i denne metodevurderingen:

- Infrastruktur for å utnytte robot-kapasiteten
- Opplæringsbehov
- Rekruttering og tilgang til helsepersonell
- Funksjonsfordeling mellom sykehus
- Sentralisering/desentralisering
- Sårbarhet ved bruk av avansert teknologisk utstyr

Diskusjon

Hovedfunn

Kunnskapsgrunnlaget i denne rapporten er hentet fra én RCT med 326 deltakere og 16 ikke-randomiserte studier med til sammen 138 162 deltakere. Studiene ble gjennomført i Australia, Sverige, USA, Tyskland, Frankrike, Østerrike, Storbritannia og Canada. Alle studiene sammenlignet robotassistert laparoskopisk prostatektomi med åpen prostatektomi for pasienter med prostatakraft.

Vi fant at robotassistert prostatektomi, sammenlignet med åpen prostatektomi:

Fører til:

- kortere operasjonstid
- mindre blodtap
- liten eller ingen forskjell i urin- og erektil funksjon

(vi har høy tillit til disse resultatene)

Trolig gir:

- kortere liggetid på sykehus
- mindre postoperativ smerte
- bedre overlevelse

(vi har moderat tillit til disse resultatene)

Muligens medfører:

- færre intra- og postoperative komplikasjoner
- færre reinnleggelser
- lavere kortidsmortalitet
- mindre anastomosestriktur
- liten eller ingen forskjell i risiko for lyskebrokk
- mindre biokjemisk tilbakefall
- mindre behov for tilleggsbehandling

(vi har lav tillit til disse resultatene)

Basert på tilgjengelig dokumentasjon er det ikke mulig å avgjøre om robotassistert prostatektomi påvirker risiko for positive kirurgiske marginer og arrbrokk.

Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelig?

Alle de inkluderte studiene undersøker effekten av robotassistert prostatektomi for pasienter med prostatakreft, og bruker åpen prostatektomi som komparator. Følgelig har studiene riktig populasjon, intervensjon og komparator. Videre dekker studiene samlet sett alle utfallene som er definert i inklusjonskriteriene våre. Studiene er gjennomført i en rekke forskjellige land. Alle de aktuelle landene er høyinntektsland med velfungerende helsevesen. To av studiene er gjennomført i Sverige der helsevesenet har store likheter med det norske. Vi vurderer derfor at kunnskapsgrunnlaget i denne metodevurderingen er dekkende og anvendelig. Våre fageksperter påpekte imidlertid at man med dagens retningslinjer opererer færre lavrisikopasienter og flere høyrisikopasienter enn det som var tilfelle da flere av de inkluderte studiene ble gjennomført. Dette innebærer blant annet at graden av lymfeknudedisseksjon er noe lavere i flere av de historiske studiene enn det som er norsk praksis i dag. Det er også slik at operasjonstid og liggetid på sykehus kan ha forandret seg over tid, og ulike land kan ha ulik praksis for liggedøgn i sykehus. Absoluttverdiene for operasjonstid og liggedøgn som rapporteres i vår metodevurdering er basert på historiske studier fra andre land, og kan følgelig avvike fra dagens norske praksis.

Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?

Vi brukte GRADE-verktøyet til å vurdere tilliten til resultatene. Vi lagde separate effekt-estimat for RCT-er og ikke-randomiserte studier, og egne vurderinger av tillit til effekt-estimatene. I *Hovedfunn* beskriver vi resultatene vi har høyest tillit til. Dette er i all hovedsak resultatene fra RCT-en. Det er viktig å understreke at resultatene fra de ikke-randomiserte studiene pekte i samme retning som RCT-en, og derfor styrket kunnskapsgrunnlaget. Nedenfor beskrives hovedgrunnene til at vi nedgraderte tilliten til effekt-estimat basert på RCT-en og effekt-estimat basert på ikke-randomiserte studier.

GRADE-vurderinger for RCT-en Yaxley 2016

Vi har høy og moderat tillit til effekt-estimatene for de kontinuerlige utfallene i RCT-en Yaxley 2016 (operasjonstid, blodtap, liggetid, urinfunksjon, erektil funksjon og postoperativ smerte). Vi nedgraderte tilliten til enkelte effekt-estimat (til moderat tillit) fordi konfidensintervallene var brede og inkluderte både stor og liten effekt. Våre enkle styrkeberegninger viste at resultatene for de kontinuerlige utfallene hadde tilstrekkelig statistisk styrke (Vedlegg 4). Nye RCT-er med flere deltakere vil likevel kunne gi mer presise effekt-estimat for utfallene.

Vi har lav tillit til de dikotome utfallsmålene i RCT-en Yaxley 2016 (kirurgisk margin, intra- og postoperative komplikasjoner, reinnleggelser og biokjemisk tilbakefall). Hovedårsaken til at vi nedgraderte tilliten til de dikotome utfallene er at konfidensintervallene var svært brede og inkluderte både effekt og ikke-effekt, eller både liten og stor effekt. Yaxley 2016 inkluderte 157 og 151 pasienter i intervensjons- og kontrollgruppene, og observerte få hendelser. De brede konfidensintervallene er et resultat av få

deltakere og få hendelser. I tråd med dette viste våre enkle styrkeberegninger at resultatene for de dikotome utfallsmålene hadde lav statistisk styrke (Vedlegg 4). Nye RCT-er med flere deltakere og flere hendelser vil kunne gi sikrere effektestimater for disse utfallene.

GRADE-vurderinger for ikke-randomiserte studier

Effektestimaterne fra de ikke-randomiserte studiene er basert på svært mange deltagere, og har i all hovedsak tilstrekkelig statistisk styrke (Vedlegg 4). Vår tillit til effektestimaterne er likevel moderat, lav, eller svært lav. Den viktigste grunnen til at vi har nedgradert tilliten til effektestimaterne er at studiene hadde moderat eller høy risiko for systematisk skjevhet fordi studiene ikke justerte for viktige konfunderende faktorer. Sammen med fagekspertene identifiserte vi fem viktige konfunderende faktorer som vi undersøkte om studiene hadde justert for (beskrevet i avsnittet *Risiko for systematisk skjevhet i ikke-randomiserte studier*). Studier som hadde justert for alle faktorene eller bare manglet én, ble vurdert å ha moderat risiko for skjevhet. Videre ble studier som manglet justering for to faktorer vurdert å ha høy risiko for skjevhet. Studier som manglet justering for enda flere faktorer (eller ikke justerte i det heletatt) ble vurdert å ha kritisk høy risiko for skjevhet og ble ekskludert.

Det er viktig å understreke at også andre faktorer (enn de fem viktige) kan være konfunderende. Eksempelvis vil pasienter med høy inntekt og god helseforsikring ha større sannsynlighet for å få robotassistert kirurgi og samtidig bedre sjanse for overlevelse i USA (både fordi de har tilgang til bedre helsetjenester og fordi de gjennomsnittlig har en sunnere livsstil). Dette kunne vært et betydelig problem i Wang 2021 som rapporterte overlevelse for pasienter registrert i National Cancer Database, USA. Wang 2021 justerte imidlertid for en rekke sosioøkonomiske faktorer i sine analyser (inkludert inntekt, utdanningsnivå, forsikringsstatus og etnisitet). Disse faktorene førte derfor ikke til risiko for systematisk skjevhet i Wang 2021. Den andre studien som rapporterte overlevelse (LAPPRO) ble gjennomført i Sverige. Det svenske helsevesenet har store likheter med det norske, og pasienter antas å ha lik sannsynlighet for å få robotassistert kirurgi uavhengig av sosioøkonomisk status i begge land. Alle ikke-randomiserte studier fra USA som ble brukt i metaanalysene våre hadde justert for sosioøkonomiske faktorer. Vi vurderte derfor at ulikhet i sosioøkonomisk status ikke ga betydelig risiko systematisk skjevhet for utfallene i metodevurderingen vår (inkludert utfallet overlevelse). Resultatene som er basert på ikke-randomiserte studier kan likevel være påvirket av ukjente konfunderende faktorer, og/eller av kjente konfunderende faktorer som ikke er tilstrekkelig justert for. Dette er i praksis umulig å utelukke og omtales ofte som rest-konfundering. Fordi rest-konfundering ikke kan utelukkes, nedgraderte vi også tilliten til studier som hadde justert for alle de fem viktige faktorene.

Styrker og svakheter ved denne metodevurderingen

Systematisk litteratursøk og seleksjon

Denne metodevurderingen er basert på et systematisk litteratursøk i flere databaser. Litteratursøket ble bygd rundt en rekke synonymer for prostatakrefte og robotassistert kirurgi/prostatektomi (beskrevet i Vedlegg 1). Videre vurderte to medarbeidere identifiserte referanser uavhengig av hverandre. Vi vurderer at vi sannsynligvis har funnet alle studiene som oppfyller inklusjonskriteriene våre. Dette er en viktig styrke.

Inklusjon av RCT-er og ikke-randomiserte studier

Vi har inkludert både RCT-er og ikke-randomiserte studier i metodevurderingen. Fordelen med RCT-er er at eventuelle forskjeller mellom behandlings- og kontrollgruppe kan tilskrives effekten av behandling. Man kan med andre ord identifisere kausale sammenhenger. For ikke-randomiserte studier er dette mer problematisk. Nettopp fordi deltakerne ikke randomiseres til behandlings- og kontrollgruppe er det vanskelig å være sikker på at forskjeller mellom gruppene skyldes behandlingen og ikke andre ulikheter mellom gruppene. En svakhet ved metodevurderingen vår er at bare én RCT oppfylte inklusjonskriteriene. RCT-en var godt designet og utført, og har følgelig lav risiko for systematisk skjevhet. Studien hadde imidlertid få registrerte hendelser for flere av de dikotome utfallene, og rapporterte ikke overlevelse. Flere av de inkluderte ikke-randomiserte studiene rapporterte overlevelse, og studiene hadde mange deltakere og mange registrerte hendelser. De ikke-randomiserte studiene supplerte derfor RCT-en, og styrket kunnskapsgrunnlaget i metodevurderingen. Bortsett fra overlevelse, ble de fleste utfall rapportert både i RCT-en og i flere ikke-randomiserte studier. Resultatene i RCT-en og de ikke-randomiserte studiene pekte i samme retning og dette er en viktig styrke.

Som beskrevet over (*GRADE-vurderinger av ikke-randomiserte studier*) ekskluderte vi ikke-randomiserte studier som ikke justerte for viktige konfunderende faktorer. Kunnskapsgrunnlaget i metodevurderingen er derfor basert på de sikreste tilgjengelige resultatene. Videre brukte vi anerkjente verktøy for å vurdere risiko for systematisk skjevhet og vår tillit til resultatene. Også dette er en viktig styrke.

Kirurgens erfaring

Resultatet av kirurgiske inngrep kan påvirkes betydelig av kirurgens erfaring og ferdigheter. Både ved robotassistert og åpen prostatektomi gjennomgår kirurgene en læringskurve, og dette kompliserer sammenligning av operasjonsmetodene. Våre kliniske fagekspertene anbefalte å ikke inkludere resultater fra kirurger som har gjennomført færre enn 50 robotassisterte prostatektomier, fordi disse kirurgene er i et tidlig stadium av opplæringsfasen. Vi ekskluderte derfor studier der kirurger helt åpenbart var tidlig i opplæringsfasen. Dette kunne eksempelvis være observasjonsstudier som rapporterte resultat fra de første robotassisterte prostatektomier etter innføring av robotassistert kirurgi.

I RCT-en Yaxley 2016 utførte en kirurg robotassistert prostatektomi og en annen kirurg åpen prostatektomi. Den første kirurgen hadde gjennomført 200 robotassisterte prostatektomier og den andre kirurgen hadde gjort 1500 åpne prostatektomier før studien startet. Dette betyr at begge kirurgene var erfarne, men at kirurgen som gjorde åpen prostatektomi hadde gjennomført flere inngrep. Forfatterne hevdet at det er lite sannsynlig at denne forskjellen i operasjonsvolum påvirket resultatene betydelig. Det er imidlertid en svakhet at det bare er to kirurger som opererte i studien.

Flere av de inkluderte ikke-randomiserte studiene beskrev ikke kirurgenes erfaring. I disse studiene er det nærliggende å anta at både erfarne kirurger og kirurger i opplæringsfase er inkludert. Dette vil i stor grad gjenspeile den virkelige verden der kirurger nødvendigvis har ulik erfaring. Enkelte av registerstudiene justerte resultater for antall inngrep kirurgene hadde gjennomført eller antall årlige inngrep ved de aktuelle institusjonene, men ikke alle register inneholdt og kunne justere for disse faktorene. Mange av de inkluderte studiene er gjennomført i løpet av den første tiårsperioden etter innføring av robotassistert kirurgi. Det kan derfor tenkes at kirurgene i studiene har hatt mindre erfaring med robotassistert prostatektomi enn åpen prostatektomi. Dette kan innebære at fordeler ved robotassistert prostatektomi er underdrevet i denne metodevurderingen.

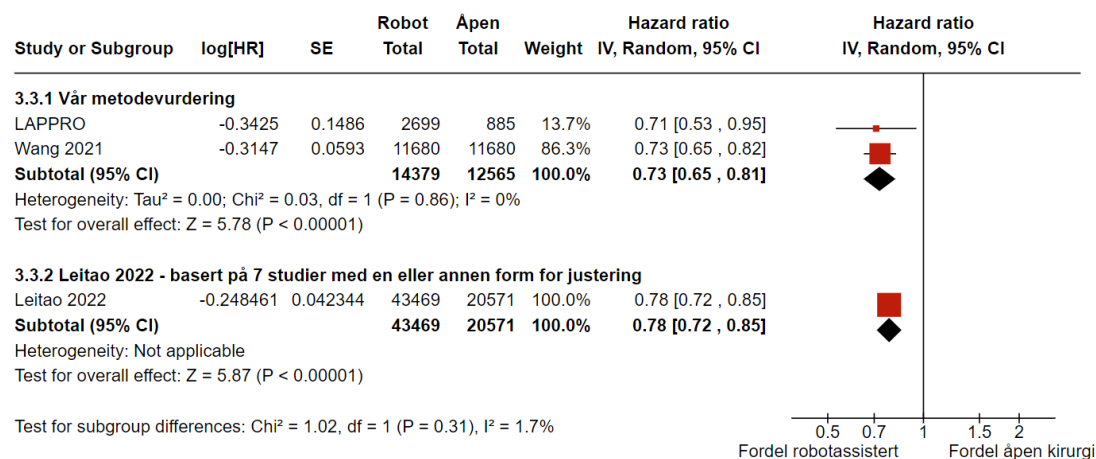
Kirurgens ergonomi

En annen svakhet ved metodevurderingen vår er vi ikke har undersøkt hvordan robotassistert og åpen prostatektomi påvirker kirurgers ergonomi. Dette er et resultat av at pasienter med prostatakraft (og ikke kirurger) ble definert som ønsket populasjon i inklusjonskriteriene. I et enkelt tilleggssøk identifiserte vi imidlertid flere studier som undersøkte kirurgers ergonomi ved robotassistert kirurgi. En stor randomisert multisenterstudie for gynekologisk kreft fant at robotassistert kirurgi opplevdes mindre fysisk anstrengende og ga kirurger mindre ubehag i hender, armer, nakke og bein enn konvensjonell laparoskopisk kirurgi (48). Også observasjonsstudier av en rekke kirurgiske indikasjoner (inkludert prostatektomi) fant klare ergonomiske fordeler ved robotassistert kirurgi sammenlignet med åpen kirurgi eller konvensjonell laparoskopisk kirurgi (49-53). De ergonomiske fordelene kommer av at kirurger kan sitte i god arbeidsstilling ved en brukerkonsoll under robotassisterte inngrep, mens tradisjonell kirurgi ofte innebærer at kirurgen må stå i krevende positurer for å få tilgang til aktuelle organer. Våre fagekspertene påpeker at ergonomiske fordeler for kirurger er viktige, og også dette aspektet bør hensyntas i en helhetsvurdering av robotassistert kirurgi.

Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier

Leitao og kolleger publiserte nylig en systematisk oversikt som sammenlignet langtids-effekter etter robotassistert og åpen prostatektomi (54). Forfatterne inkluderte ikke-randomiserte studier som gjorde en eller annen form for justering, samt ikke-randomiserte studier uten justering, men med sammenlignbare grupper. Artikkelen beskrev ikke kriteriene som ble brukt for å bestemme om grupper var tilstrekkelig sammenlignbare, men forfatterne presenterte separate resultater for studier med og uten justering.

I vår metodevurdering inkluderte vi bare ikke-randomiserte studier som hadde justert for mer enn halvparten av fem viktige konfunderende faktorer (beskrevet i *Risiko for systematisk skjevhet i ikke-randomiserte studier*). Til tross for denne forskjellen i metodikk, er funnene i Leitao's oversikt svært like funnene i vår metodevurdering. Nemlig at robotassistert prostatektomi gir bedre overlevelse enn åpen prostatektomi (Figur 36; Vår metodevurdering: HR 0,73; 95 % KI 0,65 til 0,81; Leitao: HR 0,78; 95 % KI 0,72 til 0,85). Leitao og kolleger observerte også en klar tendens til mindre biokjemisk tilbakefall etter robotassistert prostatektomi, helt i tråd med våre funn. Disse likhetene tyder på at resultatene for overlevelse og biokjemisk tilbakefall er relativt robuste og ikke avhengig av de metodiske valg vi har gjort i vår metodevurdering.



Figur 36. Overlevelse etter robotassistert og åpen prostatektomi funnet i vår metodevurdering og i Leitao og kollegers systematiske oversikt. Leitao's oversikt inkluderte Wang 2021 og seks andre ikke-randomiserte studier med en eller annen form for justering, men inkluderte ikke LAPPRO.

Også Zahid og kolleger har nylig publisert en systematisk oversikt om robotassistert prostatektomi (55). Deres oversikt sammenligner robotassistert prostatektomi med både åpen og konvensjonell laparoskopisk prostatektomi. Resultatene beskrives deskriptivt og er ikke sammenstilt i metaanalyse. Forfatterne fant at robotassistert prostatektomi gav mindre blodtap, kortere sykehusopphold, mindre behov for postoperativ smertelindring og færre komplikasjoner enn åpen og konvensjonell laparoskopisk prostatektomi. Videre fant forfatterne ingen forskjeller i positiv kirurgisk margin, urinfunksjon og erektil funksjon. Disse funnene er helt i tråd med resultatene i vår metodevurdering.

Resultatenes betydning for praksis

Robotassistert kirurgi er fullstendig dominerende som operasjonsmetode for behandling av prostatakreft i Norge, og har vært det i flere år (5). I vår metodevurdering fant vi at robotassistert prostatektomi gav fordeler for både operasjonsrelaterte og onkologiske utfall, i tråd med denne kliniske praksisen. Vi fant også at åpen og robotassistert

prostataktomi ga sammenlignbare resultater for de funksjonelle utfallene urin- og erektilfunksjon.

Robotassistert prostataktomi førte til kortere operasjonstid og mindre blodtap, trolig til kortere liggetid på sykehus, og muligens til færre komplikasjoner og reinnleggelser enn åpen prostataktomi. Disse operasjonsrelaterte fordelene skyldes sannsynligvis at et stort operasjonssnitt er nødvendig for å få tilgang til prostata ved åpen prostataktomi, mens bare små snitt lages for å føre inn instrumenter og kamera ved robotassistert prostataktomi (kikkhullskirurgi). Disse fordelene kan naturligvis ha stor betydning for den enkelte pasient, men kan også redusere ressurs- og tidsbruk til postoperativ oppfølging.

Vi fant også at robotassistert prostataktomi (mot prostatakraft) trolig fører til bedre overlevelse enn åpen prostataktomi. Dette er en liten, men viktig effekt (15 flere overlevende per 1000 opererte), slik også Wang og kolleger påpekte i sin studie (35). I tråd med bedre overlevelse, fant vi også at robotassistert prostataktomi muligens ga mindre tilbakefall og mindre behov for tilleggsbehandling enn åpen prostataktomi. Også disse fordelene kan ha stor betydning for den enkelte pasient, og kan redusere ressurs- og tidsbruk knyttet til håndtering av tilbakefall og tilleggsbehandling i helsevesenet.

Det er en nasjonal og internasjonal trend at robotassistert kirurgi tas i bruk for stadig flere indikasjoner, både innenfor urologi og andre fagfelt. Vår metodevurdering om robotassistert prostataktomi for prostatakraft kan sammenlignes med kunnskapsgrunnlaget for andre indikasjoner. Slike sammenligninger kan være nyttig ved beslutninger om å innføre robotassistert kirurgi for nye indikasjoner, og for å prioritere tilgang til robotkirurgisystemer mellom allerede godkjente indikasjoner.

Robotkirurgisystemer er kostbare. Som diskutert over, viser metodevurderingen vår at robotassistert prostataktomi gir fordeler for operasjonsrelaterte og onkologiske utfall (inkludert overlevelse). Fordelene bør vurderes opp mot kostnadene. Arbeidet med en modellbasert helseøkonomisk vurdering pågår, og vil publiseres i en egen rapport. Hensikten med den helseøkonomiske evalueringen er å belyse i hvilken grad robotassistert prostataktomi innfrir de tre prioriteringskriteriene (ressursbruk, nytte og sykdommens alvorlighetsgrad) sammenlignet med behandlingsalternativet.

Behov for nye studier?

Prostatakraft kan utvikle seg svært langsomt, og det er nødvendig med lang oppfølgingstid for å undersøke overlevelse. Vi fant bare én RCT (Yaxley 2016) som oppfylte inklusjonskriteriene våre. Denne RCT-en hadde en oppfølgingstid på 24 måneder og rapporterte følgelig ikke langtidsoverlevelse. Nye RCT-er er ønskelig for å undersøke overlevelse, og for å bekrefte de andre funnene i Yaxley 2016. En slik RCT (LOPERA-studien i Storbritannia) startet å rekruttere pasienter i 2011, men opplevde at pasienter nektet å la seg randomisere til åpen kirurgi og har ikke publisert resultater (56). I tiden etter, har robotassistert kirurgi blitt den dominerende operasjonsmetoden for

prostataktomi i alle høyinntektsland. Det virker derfor usannsynlig at det vil gjennomføres nye RCT-er som sammenligner robotassistert og åpen prostataktomi.

Det er heldigvis gjennomført prospektive ikke-randomiserte studier og retrospektive analyser av registerdata som sammenligner robotassistert og åpen prostataktomi. Flere av disse studiene har justert for konfunderende faktorer og bidrar med supplerende informasjon til RCT-en Yaxley 2016. I denne metodevurderingen inkluderte vi 5-års overlevelse fra registeret National Cancer Database, USA (Wang 2021) og 8-års overlevelse fra den svenske prospektive ikke-randomiserte studien LAPPRO. Forskerne bak LAPPRO-studien publiserte 8-års overlevelse i 2021, og har varslet at de også vil rapportere resultater etter 12 års oppfølging. Det blir spennende å se om fordelene i overlevelse som ble observert etter 8 års oppfølging vedvarer, avtar eller forsterkes etter 12 års oppfølging.

Konklusjon

Robotassistert prostatektomi ble sammenlignet åpen prostatektomi for pasienter med prostatakraft. Robotassistert prostatektomi førte til kortere operasjonstid og mindre blodtap enn åpen prostatektomi, og de to operasjonsmetodene ga sammenlignbare resultater for urin- og erektil funksjon. Videre ga robotassistert prostatektomi trolig kortere liggetid på sykehus, mindre postoperativ smerte og bedre overlevelse. Det er også mulig at robotassistert prostatektomi fører til mindre komplikasjoner, færre reinnleggelser og mindre behov for tilleggsbehandling.

Fordelene ved robotassistert prostatektomi bør vurderes opp mot kostnader. Arbeidet med en modellbasert helseøkonomisk vurdering av robotassistert prostatektomi pågår, og vil publiseres i en egen rapport.

Referanser

1. Tvetter KW, Rolf. Prostata i Store medisinske leksikon. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/prostata>
2. Kreftregisteret. Prostatakreft. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Prostatakreft/>
3. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2021. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/>
4. Kreftregisteret. Årsrapport 2022. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakreft. 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2022/arsrapport-2021-nasjonalt-kvalitetsregister-for-prostatakreft.pdf>
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/prostatakreft%E2%80%93handlingsprogram#behandling-med-kurativ-intensjon-radikal-prostatektomi-rp>
6. Norsk helseinformatikk (NHI). Prostatakreft. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/mannlige-kjonnorganer-kreft/prostatakreft/?page=5>
7. Steffens D, Thanigasalam R, Leslie S, Maneck B, Young JM, Solomon M. Robotic Surgery in Uro-oncology: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Urology* 2017;106:9-17. DOI: 10.1016/j.urology.2017.03.015
8. Health Quality O. Robotic Surgical System for Radical Prostatectomy: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2017;17(11):1-172.
9. Grivas N, Zachos I, Georgiadis G, Karavitakis M, Tzortzis V, Mamoulakis C. Learning curves in laparoscopic and robot-assisted prostate surgery: a systematic search and review. *World J Urol* 2022;40(4):929-49. DOI: 10.1007/s00345-021-03815-1
10. Kramer B, Neis F, Reisenauer C, Walter C, Brucker S, Wallwiener D, et al. Save our surgeons (SOS) - an explorative comparison of surgeons' muscular and cardiovascular demands, posture, perceived workload and discomfort during robotic vs. laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet* 2022;1-14. DOI: 10.1007/s00404-022-06841-5
11. Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet. 4. reviderte utg. Oslo: Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/slik-oppsummerer-vi-forskning-2018v2-endret-2021.pdf>
12. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 6.2: Cochrane Collaboration; 2021. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/handbook>

13. Gaustad JV, Hestevik CH, Hamidi V, Harboe I, H. R, Hagen G. Robotassistert prostektomi ved prostatakraft. 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/contentassets/a0dae9203cab4142a7d1f81a76fca3f2/prosjektplanmal-robotassistert-prostektomi.pdf>
14. Gaustad JVH, C.H.; Hamidi, V.; Harboe, I; Ristad H.; Hagen, G. Robot-assisted prostatectomy for prostate cancer: International HTA database. Tilgjengelig fra: <https://database.inahta.org/article/23432>
15. Thomas J, Graziosi S, Brunton J, Ghouze Z, O'Driscoll P, Bond MKA. EPPI-Reviewer: advanced software for systematic reviews, maps and evidence synthesis [nettdokument]. London: EPPI-Centre, UCL Social Research Institute, University College London. Tilgjengelig fra: <https://eppi.ioe.ac.uk/cms/Default.aspx?tabid=2967>
16. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
17. Sterne JAC, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919
18. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., red. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2. utg. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
19. Bender R, Friede T, Koch A, Kuss O, Schlattmann P, Schwarzer G, et al. Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. *Res Synth Methods* 2018;9(3):382-92. DOI: 10.1002/jrsm.1297
20. Mathes T, Kuss O. A comparison of methods for meta-analysis of a small number of studies with binary outcomes. *Res Synth Methods* 2018;9(3):366-81. DOI: 10.1002/jrsm.1296
21. RevMan 5 (Review Manager). Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
22. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
23. GRADEpro Guideline Development Tool: McMaster University and Evidence Prime Inc. Tilgjengelig fra: www.gradepro.org
24. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388(10049):1057-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30592-X
25. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19(8):1051-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30357-7
26. Lantz A, Bock D, Akre O, Angenete E, Bjartell A, Carlsson S, et al. Functional and Oncological Outcomes After Open Versus Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localised Prostate Cancer: 8-Year Follow-up. *Eur Urol* 2021;80(5):650-60. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.07.025
27. Nyberg M, Hugosson J, Wiklund P, Sjöberg D, Wilderäng U, Carlsson SV, et al. Functional and Oncologic Outcomes Between Open and Robotic Radical Prostatectomy at 24-month Follow-up in the Swedish LAPPRO Trial. *European Urology Oncology* 2018;1(5):353-60. DOI: 10.1016/j.euo.2018.04.012
28. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdóttir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open

- Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *European Urology* 2015;68(2):216-25. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.029
29. Hagman A, Lantz A, Carlsson S, Höijer J, Stranne J, Tyrirtzis SI, et al. Urinary continence recovery and oncological outcomes after surgery for prostate cancer analysed by risk category: results from the LAParoscopic prostatectomy robot and open trial. *World Journal of Urology* 2021;39(9):3239-49. DOI: 10.1007/s00345-021-03662-0
 30. Sooriakumaran P, Pini G, Nyberg T, Derogar M, Carlsson S, Stranne J, et al. Erectile Function and Oncologic Outcomes Following Open Retropubic and Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from the LAParoscopic Prostatectomy Robot Open Trial. *European Urology* 2018;73(4):618-27. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.08.015
 31. Nilsson H, Stranne J, Hugosson J, Wessman C, Steineck G, Bjartell A, et al. Risk of hernia formation after radical prostatectomy: a comparison between open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy within the prospectively controlled LAPPRO trial. *Hernia* 2022;26(1):157-64. DOI: 10.1007/s10029-020-02178-7
 32. Modig KK, Godtman RA, Bjartell A, Carlsson S, Haglind E, Hugosson J, et al. Vesicourethral Anastomotic Stenosis After Open or Robot-assisted Laparoscopic Retropubic Prostatectomy-Results from the Laparoscopic Prostatectomy Robot Open Trial. *European Urology Focus* 2021;7(2):317-24. DOI: 10.1016/j.euf.2019.10.012
 33. Chang P, Wagner AA, Regan MM, Smith JA, Saigal CS, Litwin MS, et al. Prospective Multicenter Comparison of Open and Robotic Radical Prostatectomy: The PROST-QA/RP2 Consortium. *J Urol* 2022;207(1):127-36. DOI: 10.1097/JU.0000000000002176
 34. O'Neil B, Koyama T, Alvarez J, Conwill RM, Albertsen PC, Cooperberg MR, et al. The Comparative Harms of Open and Robotic Prostatectomy in Population Based Samples. *J Urol* 2016;195(2):321-9. DOI: 10.1016/j.juro.2015.08.092
 35. Wang Y, Gieschen H, Greenberger M, Yu X, Tian G, VanderWalde N, et al. Survival After Robotic-assisted Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: An Epidemiologic Study. *Ann Surg* 2021;274(6):e507-e14. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003637
 36. Pearce SM, Pariser JJ, Karrison T, Patel SG, Eggener SE. Comparison of Perioperative and Early Oncologic Outcomes between Open and Robotic Assisted Laparoscopic Prostatectomy in a Contemporary Population Based Cohort. *Journal of Urology* 2016;196(1):76-81. DOI: 10.1016/j.juro.2016.01.105
 37. Haese A, Knipper S, Isbarn H, Heinzer H, Tilki D, Salomon G, et al. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10 790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *Bju International* 2019;123(6):1031-40. DOI: 10.1111/bju.14760
 38. Pompe RS, Beyer B, Haese A, Preisser F, Michl U, Steuber T, et al. Postoperative complications of contemporary open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy using standardised reporting systems. *Bju International* 2018;122(5):801-7. DOI: 10.1111/bju.14369
 39. Herlemann A, Cowan JE, Carroll PR, Cooperberg MR. Community-based Outcomes of Open versus Robot-assisted Radical Prostatectomy. *European Urology* 2018;73(2):215-23. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.04.027
 40. Fridriksson JÓ, Folkvaljon Y, Lundström KJ, Robinson D, Carlsson S, Stattin P. Long-term adverse effects after retropubic and robot-assisted radical prostatectomy. Nationwide, population-based study. *Journal of Surgical Oncology* 2017;116(4):500-6. DOI: 10.1002/jso.24687
 41. Rechtman M, Forbes A, Millar JL, Evans M, Dodds L, Murphy DG, et al. Comparison of urinary and sexual patient-reported outcomes between open radical

- prostatectomy and robot-assisted radical prostatectomy: a propensity score matched, population-based study in Victoria. *Bmc Urology* 2022;22(1). DOI: ARTN 18
10.1186/s12894-022-00966-0
42. Ong WL, Evans SM, Spelman T, Kearns PA, Murphy DG, Millar JL. Comparison of oncological and health-related quality of life outcomes between open and robot-assisted radical prostatectomy for localised prostate cancer - findings from the population-based Victorian Prostate Cancer Registry. *Bju International* 2016;118(4):563-9. DOI: 10.1111/bju.13380
 43. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI, et al. Comparative Effectiveness of Robot-Assisted and Open Radical Prostatectomy in the Postdissemination Era. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(14):1419-+. DOI: 10.1200/Jco.2013.53.5096
 44. Hu JC, Gandaglia G, Karakiewicz PI, Nguyen PL, Trinh QD, Shih YCT, et al. Comparative Effectiveness of Robot-assisted Versus Open Radical Prostatectomy Cancer Control. *European Urology* 2014;66(4):666-72. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.015
 45. Sooriakumaran P, Srivastava A, Shariat SF, Stricker PD, Ahlering T, Eden CG, et al. A multinational, multi-institutional study comparing positive surgical margin rates among 22393 open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy patients. *Eur Urol* 2014;66(3):450-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.018
 46. Magheli A, Gonzalgo ML, Su LM, Guzzo TJ, Netto G, Humphreys EB, et al. Impact of surgical technique (open vs laparoscopic vs robotic-assisted) on pathological and biochemical outcomes following radical prostatectomy: an analysis using propensity score matching. *Bju International* 2011;107(12):1956-62. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09795.x
 47. Muaddi H, Stukel TA, de Mestral C, Nathens A, Pautler SE, Shayegan B, et al. Adverse events following robotic surgery: population-based analysis. *British Journal of Surgery* 2022;109(8):763-71. DOI: 10.1093/bjs/znac119
 48. Hotton J, Bogart E, Le Deley MC, Lambaudie E, Narducci F, Marchal F. Ergonomic Assessment of the Surgeon's Physical Workload During Robot-Assisted Versus Standard Laparoscopy in a French Multicenter Randomized Trial (ROBOGYN-1004 Trial). *Ann Surg Oncol* 2023;30(2):916-23. DOI: 10.1245/s10434-022-12548-3
 49. Kramer B, Neis F, Reisenauer C, Walter C, Brucker S, Wallwiener D, et al. Save our surgeons (SOS) - an explorative comparison of surgeons' muscular and cardiovascular demands, posture, perceived workload and discomfort during robotic vs. laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet* 2023;307(3):849-62. DOI: 10.1007/s00404-022-06841-5
 50. Shugaba A, Lambert JE, Bampouras TM, Nuttall HE, Gaffney CJ, Subar DA. Should All Minimal Access Surgery Be Robot-Assisted? A Systematic Review into the Musculoskeletal and Cognitive Demands of Laparoscopic and Robot-Assisted Laparoscopic Surgery. *J Gastrointest Surg* 2022;26(7):1520-30. DOI: 10.1007/s11605-022-05319-8
 51. Monfared S, Athanasiadis DI, Umana L, Hernandez E, Asadi H, Colgate CL, et al. A comparison of laparoscopic and robotic ergonomic risk. *Surg Endosc* 2022;36(11):8397-402. DOI: 10.1007/s00464-022-09105-0
 52. Bigham JJ, Chang EK, Sorensen M, Chansky HA, Telfer S. Using Wearable Technology to Measure the Association Between Neck Posture and Pain During Urologic Open and Robotic Surgery. *J Endourol* 2021;35(11):1710-5. DOI: 10.1089/end.2021.0260
 53. Norasi H, Hallbeck MS, Elli EF, Tollefson MK, Harold KL, Pak R. Impact of preferred surgical modality on surgeon wellness: a survey of workload, physical

- pain/discomfort, and neuromusculoskeletal disorders. *Surg Endosc* 2023;37(12):9244-54. DOI: 10.1007/s00464-023-10485-0
54. Leitao MM, Jr., Kreaden US, Laudone V, Park BJ, Pappou EP, Davis JW, et al. The RECURSE Study: Long-term Oncologic Outcomes Associated With Robotically Assisted Minimally Invasive Procedures for Endometrial, Cervical, Colorectal, Lung, or Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2023;277(3):387-96. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005698
 55. Zahid A, Ayyan M, Farooq M, Cheema HA, Shahid A, Naeem F, et al. Robotic surgery in comparison to the open and laparoscopic approaches in the field of urology: a systematic review. *J Robot Surg* 2023;17(1):11-29. DOI: 10.1007/s11701-022-01416-7
 56. Darzi A. Randomised controlled trial of laparoscopic, open and robot assisted prostatectomy as treatment for organ-confined prostate cancer (LOPERA). Tilgjengelig fra: <https://www.icr.ac.uk/our-research/centres-and-collaborations/centres-at-the-icr/clinical-trials-and-statistics-unit/our-research/clinical-trials/lopera>

Vedlegg 1: Søkestrategi

Søkeresultat oppsummert

Database	Resultat totalt	Resultat to-talt uten dubletter
Cochrane Library: Database of Systematic Reviews; Central Register of Controlled Trials	1035	
Ovid MEDLINE	5531	
Embase (Ovid)	6540	
Epistemonikos	1294	
HTA database (INAHTA), CADTH, AHRQ, SBU	36	
Totalt	14436	6855

Søkestrategier

Database: Cochrane Library

Søkedato: 2023-05-04

Resultat: 1035

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] this term only	7065
#2	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] this term only	479
#3	((prostat*) near/4 (cancer* or neoplas* or tumor* or tumour* or adenocarcinom* or carcinom*)):ti,ab,kw	16951
#4	(#1 OR #2 OR #3)	16951
#5	MeSH descriptor: [Prostatectomy] explode all trees	2560
#6	Prostatectom*:ti,ab,kw	5135
#7	(prostat* near/4 (surg* or procedure* or excis* or exstirpat* or resect* or operation* or technolog* or technique* or microsurg*)):ti,ab,kw	4720
#8	(#5 OR #6 OR #7)	7528
#9	#4 or #8	20583
#10	MeSH descriptor: [Robotic Surgical Procedures] this term only	665
#11	(robot* or "Da Vinci" or DaVinci):ti,ab,kw	6865
#12	(#10 OR #11)	6865

#13	#9 and #12 Database of Systematic Reviews; Central Register of Controlled Trials	1035
-----	--	------

Database: MEDLINE (R) ALL (1946 to May 03, 2023)

Søkedato: 2023-05-04

Resultat: 5531

Nr.	Søk	Resultat
1	Prostatic Neoplasms/	142252
2	Prostatic Intraepithelial Neoplasia/	1421
3	Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant/	6282
4	(prostat* adj4 (cancer* or neoplas* or tumor* or tumour* or adenoma* or adenocarcinom* or carcinom*)).ti,ab,kw,kf,bt,ot.	176735
5	or/1-4	198699
6	Prostatectomy/	32140
7	prostatectom*.ti,ab,kw,kf,bt,ot.	35816
8	Prostate/su [Surgery]	4124
9	(prostat* adj4 (surg* or procedure* or excis* or extirpat* or resect* or operation* or technolog* or technique* or microsurg*)).ti,ab,kw,kf,bt,ot.	18518
10	or/6-9	54461
11	5 or 10	218205
12	Robotic Surgical Procedures/	15448
13	(robot* or "Da Vinci" or DaVinci).ti,ab,kw,kf,bt,ot.	70395
14	or/12-13	71166
15	11 and 14	6086
16	exp animals/	26337172
17	humans.sh.	21219369
18	16 not 17	5117803
19	15 not 18	6061
20	(Editorial or Comment or Letter).pt.	2154532
21	19 not 20	5531

Database: Embase 1974 to 2023 May 03

Søkedato: 2023-05-04

Resultat: 6540

Nr.	Søkeord	Resultat
1	prostate cancer/	220462
2	prostatic intraepithelial neoplasia/	3113
3	castration resistant prostate cancer/	17261
4	metastatic castration resistant prostate cancer/	2796
5	castration sensitive prostate cancer/	298
6	metastatic castration sensitive prostate cancer/	723
7	prostate carcinoma/	22742
8	familial prostate cancer/	44
9	(prostat* adj4 (cancer* or neoplas* or tumor* or tumour* or adenoma* or adenocarcinom* or carcinom*)).ti,ab,kw,kf,bt,ot.	267251

10	or/1-9	319494
11	prostatectomy/	65541
12	prostatectom*.ti,ab,kw,kf,bt,ot.	59226
13	prostate/su [Surgery]	331
14	(prostat* adj4 (surg* or procedure* or excis* or exstirpat* or resect* or operation* or technolog* or technique* or microsurg*).ti,ab,kw,kf,bt,ot.	27954
15	or/11-14	90241
16	10 or 15	349256
17	robot assisted surgery/	21845
18	robot assisted microsurgery/	40
19	(robot* or "Da Vinci" or DaVinci).ti,ab,kw,kf,bt,ot. or ("Da Vinci" or DaVinci).dv.	104793
20	or/17-19	108442
21	16 and 20	13564
22	exp animal/ or animal experiment/	30898755
23	exp human/ or human experiment/	25416978
24	22 not 23	5483316
25	21 not 24	13503
26	(Editorial or Comment or Letter or Conference abstract).pt.	6825772
27	25 not 26	6540

Database: Epistekmonikos

Søkedato: 2023-05-08

Resultat: 1294

Søk: ((prostatectomy or "prostate cancer" or "prostatic cancer" or "prostate neoplasm" or "prostatic neoplasm") AND (robotic or robotics or robot-assisted or robotassisted or davinci or "da vinci"))

Database: HTA database

Søkedato: 2023-05-08

Resultat: 36

Søk: ((prostatectomy) AND (robotic OR robotassisted OR robot-assisted))

HTA-organisasjoners nettsider:

CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)

AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)

SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering)

Søkedato: 2023-05-08

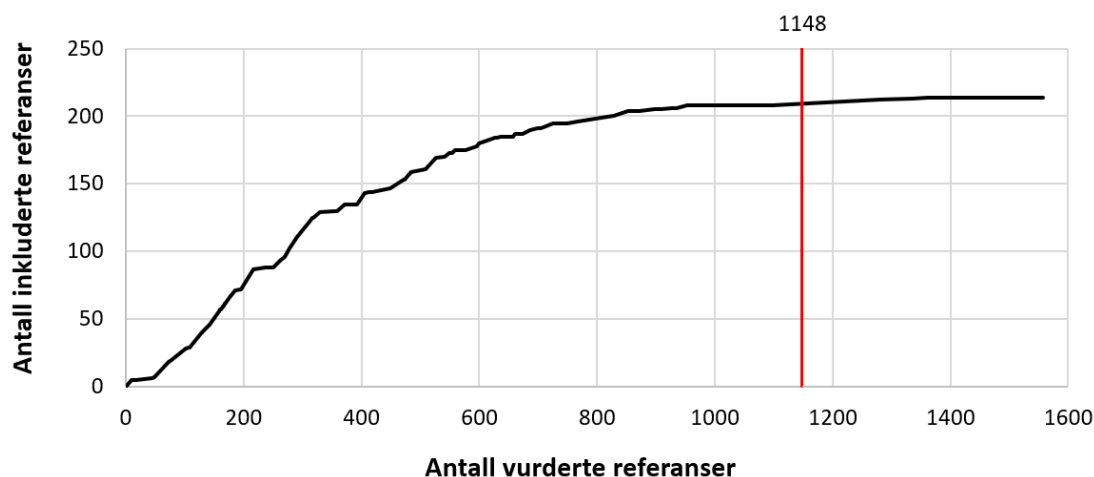
Søk: prostatectomy; robotic; robotassisted; robot-assisted

Resultat: ingen unike

Vedlegg 2: Bruk av maskinlæring

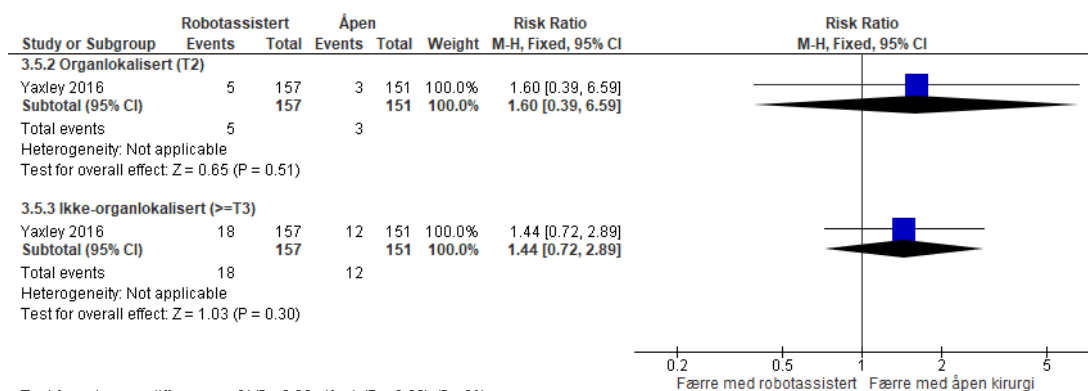
Vi benyttet maskinlæringsfunksjonen *priority screening* i programvaren EPPI-Reviewer (15) i gjennomgangen av referansenes tittel og sammendrag. *Priority screening* er en rangeringsalgoritme som flytter fram referanser som programmet beregner har høy sannsynlighet for inklusjon. Rangeringsalgoritmen starter når brukeren har inkludert fem referanser og ekskludert minst fem referanser. Videre oppdateres rangeringen jevnlig etter hvert som brukeren inkluderer og ekskluderer stadig flere referanser.

For å starte rangeringsalgoritmen tidlig i utvelgelsesprosessen, inkluderte vi fem relevante referanser vi hadde funnet i arbeidet med prosjektplanen, og ekskluderte fem referanser som åpenbart var irrelevante. Etter at vi hadde vurdert mer enn 1000 referanser så vi en tydelig utflating av inklusjonskurven (Figur 37). Det innebar at referansene som ble vurdert var stadig mindre relevante og at stadig færre nye referanser ble inkludert. Etter at to medarbeidere hadde vurdert 1148 referanser uavhengig av hverandre (dobbeltscreening), endret vi slik at kun én medarbeider vurderte de neste referansene (enkeltscreening). Etter å ha vurdert mer enn 200 referanser på rad uten å ha inkludert nye referanser, stanset vi gjennomgangen av referanser. Vi antar at vi da hadde funnet alle relevante referanser og at ingen av de gjenstående referansene oppfylte inklusjonskriteriene våre.



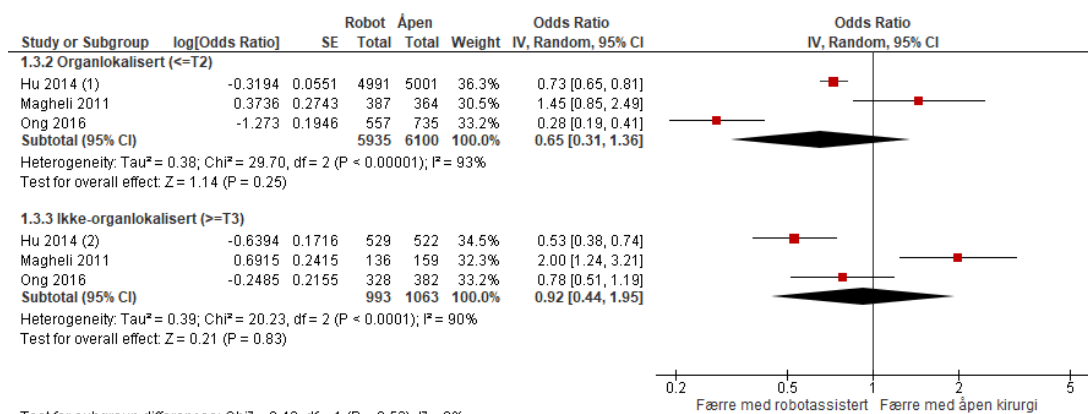
Figur 37. Inklusjonskurve fra gjennomgang av referansenes tittel og sammendrag. De første 1148 referansene ble vurdert av to medarbeidere uavhengig av hverandre (dobbeltscreening) mens de resterende referansene ble vurdert av en medarbeider (enkeltscreening). Overgangen er markert med en lodde rett rød linje.

Vedlegg 3: Effektestimat for undergrupper, og utfallene livskvalitet, angst og depresjon



Test for subgroup differences: Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.90), I² = 0%

Figur 38. Antall pasienter med positiv kirurgisk margin og organlokalisert (T2) eller ikke-organlokalisert ($\geq T3$) sykdom i RCT-en Yaxley 2016. Pasienter som fikk robotassistert prostatektomi ble sammenlignet med pasienter som fikk åpen prostatektomi.



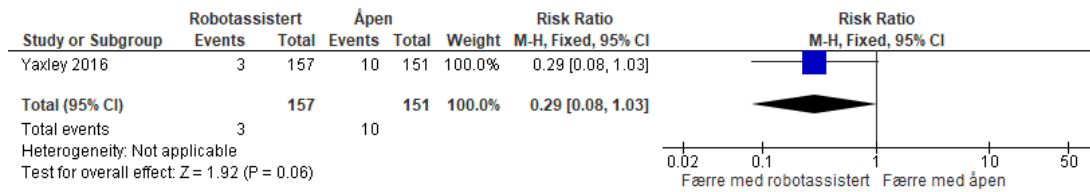
Test for subgroup differences: Chi² = 0.42, df = 1 (P = 0.52), I² = 0%

Footnotes

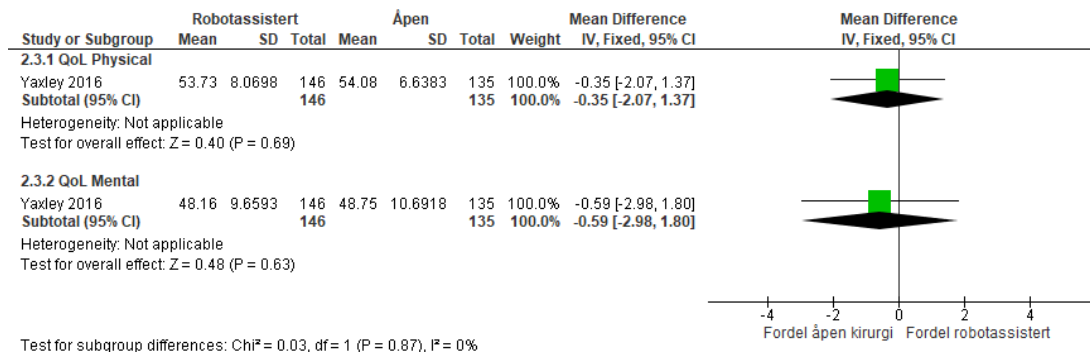
(1) <T2c

(2) $\geq T2c$

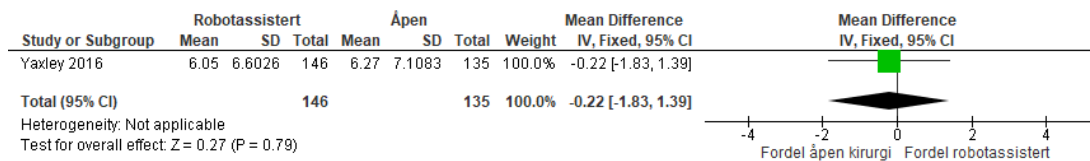
Figur 39. Andel pasienter med positiv kirurgisk margin etter robotassistert og åpen prostatektomi i undergrupper med henholdsvis organlokalisert ($\leq T2$) og ikke-organlokalisert ($\geq T3$) sykdom i ikke-randomiserte studier.



Figur 40. Andel pasienter med alvorlige postoperative komplikasjoner (grad 2 eller høyere) de første 12 ukene etter robotassistert og åpen prostatektomi i RCT-en Yaxley 2016.



Figur 41. Fysisk og mental livskvalitet målt med spørreskjemaet 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) 12 måneder etter robotassistert og åpen prostatektomi i RCT-en Yaxley 2016.



Figur 42. Angst og depresjon målt med verktøyet Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) 12 måneder etter robotassistert og åpen prostatektomi i RCT-en Yaxley 2016.

Vedlegg 4: GRADE-tabeller og statistisk styrkeberegning

Tabell 6. Operasjonsrelaterte utfall i RCT-en Yaxley 2016

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studiedesign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Åpen	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Positive kirurgiske marginer											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^a	-	23/157 (14,6 %)	15/151 (9,9 %)	RR 1,47 (0,80 til 2,72)	47 flere per 1 000 (fra 20 færre til 171 flere)	⊕⊕○○ LAV
Operasjonstid											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	157	151	-	MD 32,3 min lavere (fra 42,3 lavere til 22,3 lavere)	⊕⊕⊕⊕ HØY
Blodtap											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	157	151	-	MD 894 ml lavere (fra 999 lavere til 789 lavere)	⊕⊕⊕⊕ HØY
Intraoperative komplikasjoner											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^a	-	3/157 (1,9 %)	12/151 (7,9 %)	RR 0,24 (0,07 til 0,84)	60 færre per 1 000 (fra 74 færre til 13 færre)	⊕⊕○○ LAV
Postoperative komplikasjoner											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^a	-	6/157 (3,8 %)	14/151 (9,3 %)	RR 0,41 (0,16 til 1,04)	55 færre per 1 000 (fra 78 færre til 4 flere)	⊕⊕○○ LAV
Liggetid på sykehus											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^b	-	157	151	-	MD 1,72 dager lavere (fra 2,19 lavere til 1,25 lavere)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Reinnleggelser											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^a	-	8/157 (5,1 %)	12/151 (7,9 %)	RR 0,64 (0,27 til 1,52)	29 færre per 1 000 (fra 58 færre til 41 flere)	⊕⊕○○ LAV

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko; MD: gjennomsnittsdifferanse

Vi har nedgradert tillit til effektestimater for: **a**: svært bredt KI og få hendelser (beregning av statistisk styrke under); **b**: bredt KI.

Tabell 7. Operasjonsrelaterte utfall i ikke-randomiserte studier

Vurdering av tillit til effektestimatene							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studie-sign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Åpen	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Positive kirurgiske marginer											
6	observasjonsstudier	veldig alvorlig ^a	veldig alvorlig ^b	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/29007	6607/29506 (22,4 %)	OR 0,85 (0,73 til 1,00)	27 færre per 1 000 * (fra 50 færre til 0 færre)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Blodtransfusjon											
2	observasjonsstudier	alvorlig ^c	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/5827	424/4783 (8,9 %)	OR 0,36 (0,29 til 0,44)	55 færre per 1 000 * (fra 61 færre til 48 færre)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Postoperative komplikasjoner											
3	observasjonsstudier	veldig alvorlig ^a	alvorlig ^d	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/11243	6301/22227 (28,3 %)	OR 0,88 (0,74 til 1,05)	25 færre per 1 000 * (fra 57 færre til 10 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
30 dagers mortalitet											
1	observasjonsstudie	alvorlig ^c	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^e	-	16/11680 (0,1 %)	33/11680 (0,3 %)	RR 0,48 (0,27 til 0,88)	15 færre per 10 000 (fra 21 færre til 3 færre)	⊕⊕○○ LAV
90 dagers mortalitet											
1	observasjonsstudie	alvorlig ^c	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^e	-	34/11680 (0,3 %)	51/11680 (0,4 %)	RR 0,67 (0,43 til 1,03)	14 færre per 10 000 (fra 25 færre til 1 flere)	⊕⊕○○ LAV
Andel pasienter med lang liggetid											
2	observasjonsstudier	alvorlig ^c	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/15156	6301/14119 (28,3 %)	OR 0,34 (0,28 til 0,40)	93 færre per 1 000 * (fra 103 færre til 84 færre)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Reinnleggelser											
2	observasjonsstudier	alvorlig ^c	alvorlig ^d	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/15156	467/14119 (3,3 %)	OR 0,87 (0,76 til 1,01)	4 færre per 1 000 * (fra 8 færre til 0 færre)	⊕⊕○○ LAV

KI: konfidensintervall; OR: odds ratio; RR: relativ risiko

Vi har nedgradert tillit til effektestimater (som anmerket i tabellen) for: **a**: studie(r) med høy RoB; **b**: svært høy heterogenitet; **c**: studie(r) med moderat RoB; **d**: høy heterogenitet; **e**: bredt KI og få hendelser

* absolutt effekt er beregnet fra risikoen i kontrollgruppe (ujustert) og det justerte effektestimatet

Tabell 8. Funksjonelle utfall i RCT-en Yaxley 2016

Vurdering av tillit til effektestimatene							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studie-design	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Åpen	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
12 måneders urinfunksjon											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	146	135	-	MD 0,77 poeng høyere * (fra 1,57 lavere til 3,11 høyere)	⊕⊕⊕⊕ HØY
24 måneders urinfunksjon											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	138	131	-	MD 0,47 poeng lavere * (fra 2,95 lavere til 2,01 høyere)	⊕⊕⊕⊕ HØY
12 måneders funksjon											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	146	135	-	MD 0,23 poeng høyere * (fra 5,69 lavere til 6,15 høyere)	⊕⊕⊕⊕ HØY
24 måneders erektil funksjon											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	138	131	-	MD 1,2 poeng høyere * (fra 5,27 lavere til 7,67 høyere)	⊕⊕⊕⊕ HØY
Postoperativ smerte, 24 timer											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^a	-	155	148	-	MD 1,23 poeng lavere ** (fra 1,76 lavere til 0,7 lavere)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Postoperativ smerte, 1 uke											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^a	-	152	144	-	MD 0,68 poeng lavere ** (fra 1,1 lavere til 0,26 lavere)	⊕⊕⊕○ MODERAT
Postoperativ smerte, 6 uker											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	138	136	-	MD 0,10 poeng lavere ** (fra 0,44 lavere til 0,24 høyere)	⊕⊕⊕⊕ HØY
Postoperativ smerte, 12 uker											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	130	120	-	MD 0,06 poeng lavere ** (fra 0,37 lavere til 0,25 høyere)	⊕⊕⊕⊕ HØY

KI: konfidensintervall; MD: gjennomsnittsdifferanse

Vi har nedgradert tillit til effektestimat fordi: a: KI krysser linjen for klinisk viktig effekt (differanse på ett poeng for surgical pain score)

* urinfunksjon og erektil funksjon ble målt med *Expanded Prostate Cancer Index Composite* (EPIC). Skalaen går fra 0 til 100 og høye verdier innebærer god funksjon.

** postoperativ smerte ved aktivitet ble målt med *surgical pain score*, en skala fra 0 til 10 der 0 indikerer ingen smerte og 10 indikerer verst tenkelig smerte.

Tabell 9. Funksjonelle utfall i ikke-randomiserte studier

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studiedesign	Risiko for skjvheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Åpen	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Urininkontinens 12 måneder											
3	observasjonsstudier	veldig alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/5431	1635/7839 (20,9 %)	OR 0,97 (0,86 til 1,10)	5 færre per 1 000 * (fra 24 færre til 16 flere)	⊕⊕○○ LAV
Urininkontinens 24 måneder											
2	observasjonsstudier	veldig alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/2247	179/1358 (13,2 %)	OR 1,26 (1,06 til 1,51)	29 flere per 1 000 * (fra 7 flere til 55 flere)	⊕⊕○○ LAV
Urininkontinensdiagnoser 0-6 år											
3	observasjonsstudier	veldig alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^b	-	-/8495	1794/11169 (28,3 %)	OR 1,16 (0,94 til 1,44)	21 flere per 1 000 * (fra 8 færre til 55 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Erekttil dysfunksjon 12 måneder											
3	observasjonsstudie	veldig alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/4581	2353/5289 (44,5 %)	OR 0,96 (0,89 til 1,04)	10 færre per 1 000 * (fra 29 færre til 10 flere)	⊕⊕○○ LAV
Erekttil dysfunksjon 24 måneder											
2	observasjonsstudie	veldig alvorlig ^a	alvorlig ^c	ikke alvorlig	alvorlig ^b	-	-/2204	833/1334 (62,4 %)	OR 0,90 (0,64 til 1,28)	25 færre per 1 000 * (fra 109 færre til 56 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Anastomosestriktur											
1	observasjonsstudie	veldig alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/8465	2157/11169 (19,3 %)	RR 0,51 (0,41 til 0,63)	95 færre per 1 000 * (fra 114 færre til 71 færre)	⊕⊕○○ LAV
Arrbrokk											
1	observasjonsstudie	veldig alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^b	-	-/8465	191/11169 (1,7 %)	RR 1,48 (1,01 til 2,16)	8 flere per 1 000 * (fra 0 flere til 20 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Lyskebrokk											
2	observasjonsstudier	veldig alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/11048	2386/12033 (19,8 %)	RR 0,94 (0,84 til 1,06)	12 færre per 1 000 * (fra 32 færre til 12 flere)	⊕⊕○○ LAV

KI: konfidensintervall; OR: odds ratio; RR: relativ risiko

Vi har nedgradert tillit til effektestimater for: **a:** studie(r) med høy RoB; **b:** bredt KI; **c:** høy heterogenitet

* absolutt effekt er beregnet fra risikoen i kontrollgruppe (ujustert) og det justerte effektestimater

Tabell 10. Onkologiske utfall i RCT-en Yaxley 2016

Vurdering av tillit til effektestimatene							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studiedesign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Åpen	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Biokjemisk tilbakefall											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^a	-	4/138 (2,9 %)	13/131 (9,9 %)	RR 0.29 (0,10 til 0,87)	70 færre per 1 000 (fra 89 færre til 13 færre)	⊕⊕○○ LAV

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko

Vi har nedgradert tillit til effektestimat for: a: svært bredt KI og få hendelser (beregning av statistisk styrke under)

Tabell 11. Onkologisk utfall i ikke-randomiserte studier

Vurdering av tillit til effektestimatene							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studie- sign	Risiko for skjevheter	Inkonsis- tens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Åpen	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Biokjemisk tilbakefall Ong 2016											
1	observa- sjonsstudie	veldig alvor- lig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^b	-	-/885	223/1117 (19,9 %)	HR 0,73 (0,54 til 0,99)	50 færre per 1 000 * (fra 86 færre til 2 færre)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Biokjemisk tilbakefall LAPPRO, høy risiko pasienter											
1	observa- sjonsstudie	veldig alvor- lig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^b	-	80/158 (50,6 %)	35/55 (63,6 %)	RR 0,80 (0,62 til 1,02)	127 færre per 1 000 (fra 242 færre til 13 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Biokjemisk tilbakefall LAPPRO, middels risiko pasienter											
1	observa- sjonsstudie	veldig alvor- lig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^b	-	287/1049 (27,4 %)	83/322 (26,4%)	RR 1,04 (0,84 til 1,28)	11 flere per 1 000 (fra 42 færre til 74 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Biokjemisk tilbakefall LAPPRO, lav risiko pasienter											
1	observa- sjonsstudie	veldig alvor- lig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^b	-	64/476 (13,4 %)	22/161 (13,7 %)	RR 0,98 (0,63 til 1,54)	3 færre per 1 000 (fra 51 færre til 74 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Behov for tilleggsbehandling 6 måneder											
1	observa- sjonsstudie	alvorlig ^c	alvorlig ^d	ikke alvorlig	veldig alvor- lig ^e	-	-/3476	833/3476 (62,4 %)	OR 0,76 (0,39 til 1,49)	28 færre per 1 000 * (fra 74 færre til 56 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Behov for tilleggsbehandling 12 måneder											
1	observa- sjonsstudie	veldig alvor- lig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/5524	-/5524	RR 0,73 (0,62 til 0,86)	-	⊕⊕○○ LAV
Behov for tilleggsbehandling 24 måneder											
1	observa- sjonsstudie	veldig alvor- lig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/5524	-/5524	RR 0,67 (0,58 til 0,78)	-	⊕⊕○○ LAV
Overlevelse (effektestimatet gjengir risiko for død)											
2	observa- sjonsstudier	alvorlig ^f	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/14379	715/12565 (5,7 %)	HR 0,73 (0,65 til 0,81)	15 færre per 1 000 * (fra 20 færre til 11 færre)	⊕⊕⊕○ MODERAT

KI: konfidensintervall; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RR: relativ risiko

Vi har nedgradert tillit til effektestimater for: **a:** studie(r) med høy RoB; **b:** bredt KI; **c:** studie(r) med moderat RoB; **d:** høy heterogenitet; **e:** svært bredt KI; **f:** en stor studie med moderat RoB (vektes 86 %) og en mindre studie med høy RoB

* absolutt effekt er beregnet fra risikoen i kontrollgruppe (ujustert) og det justerte effektestimatet

Optimal informasjonsstørrelse (statistisk styrkeberegning)

For å vurdere om antall deltakere som var inkludert i metaanalyser var tilstrekkelig høyt til å kunne detektere relevante forskjeller, beregnet vi *optimal informasjonsstørrelse* (OIS). Vi benyttet standard statistisk styrkeberegning med $\alpha = 0,05$ og $\beta = 0,2$.

For de dikotome utfallene i RCT-en Yaxley 2016 (kirurgisk margin, intra- og postoperative komplikasjoner, reinnleggelser, biokjemisk tilbakefall) varierte antall hendelser i kontrollgruppen (åpen kirurgi) fra 12 til 15, og risikoen varierte fra 7,9 til 9,9 %. For at en halvering i risiko skulle innebære en statistisk signifikant endring, beregnet vi at det var nødvendig med 419 til 528 deltakere i hver gruppe. Siden Yaxley 2016 hadde færre deltakere enn dette (157 og 151 deltakere i hver gruppe), hadde resultatene for de dikotome utfallene lav statistisk styrke. Vi har nedgradert vår tillit til disse effektestimaterne som beskrevet i GRADE-tabellene over.

For alle de kontinuerlige utfallene i RCT-en Yaxley 2016 (operasjonstid, blodtap, liggetid, urin- og erektil funksjon, postoperativ smerte) var antall deltakere større enn OIS. Dette innebærer at resultatene for de kontinuerlige utfallene hadde tilstrekkelig statistisk styrke. Eksempelvis var operasjonstiden for åpen kirurgi gjennomsnittlig 234 minutter med et standardavvik på 37 minutter. For at en reduksjon på 10 % skulle innebære en statistisk signifikant forskjell, beregnet vi at 41 deltakere i hver gruppe var nødvendig. Yaxley 2016 hadde 157 og 151 deltakere i hver gruppe.

Vi brukte bare dikotome utfall fra de inkluderte ikke-randomiserte studiene. Antallet deltakere var generelt svært høyt og resultatene hadde i all hovedsak tilstrekkelig statistisk styrke.

Vedlegg 5: Studier ekskludert etter fulltekstvurdering

Feil populasjon (n = 1)

Shapiro E Y, Scarberry K and Patel T ; Bergman A ; Ahn J J ; Sahi N ; RoyChoudhury A ; Deutch I ; McKiernan J M ; Benson M C ; Badani K K;. (2014). Comparison of robot-assisted and open retropubic radical prostatectomy for risk of biochemical progression in men with positive surgical margins. *Journal of Endourology*, 28(2), pp.208-13.

Feil intervensjon (n = 10)

Chughtai B, Isaacs A J and Mao J ; Lee R ; Te A ; Kaplan S ; Sedrakyan A ;. (2015). Safety of robotic prostatectomy over time: a national study of in-hospital injury. *Journal of Endourology*, 29(2), pp.181-5.

Constantinides C A, Tyrirtzis S I, Skolarikos A and Liatsikos E ; Zervas A ; Deliveliotis C ;. (2009). Short- and long-term complications of open radical prostatectomy according to the Clavien classification system. *BJU International*, 103(3), pp.336-40.

Hermann M, Gustafsson O and Sandblom G ;. (2017). Incidence of incisional hernia after minimally invasive and open radical prostatectomy: a population-based nationwide study. *Scandinavian Journal of Urology*, 51(4), pp.264-268.

Hofer M D, Meeks J J ; Cashy J and Kundu S ; Zhao L C;. (2013). Impact of increasing prevalence of minimally invasive prostatectomy on open prostatectomy observed in the national inpatient sample and national surgical quality improvement program. *Journal of Endourology*, 27(1), pp.102-7.

Kim S P, Gross C P ; Smaldone M C ; Han L C ; Van Houten H and Lotan Y ; Svatek R S ; Thompson R H ; Karnes R J ; Trinh Q D ; Kutikov A ; Shah N D;. (2015). Perioperative outcomes and hospital reimbursement by type of radical prostatectomy: results from a privately insured patient population. *Prostate Cancer & Prostatic Diseases*, 18(1), pp.13-7.

Lee H W and Jeon H G ; Jeong B C ; Seo S I ; Jeon S S ; Lee H M ; Choi H Y;. (2015). Is Radical Perineal Prostatectomy a Viable Therapeutic Option for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer?. *Journal of Korean Medical Science*, 30(11), pp.1631-7.

Liu J J, Maxwell B G ; Panousis P and Chung B I;. (2013). Perioperative outcomes for laparoscopic and robotic compared with open prostatectomy using the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. *Urology*, 82(3), pp.579-83.

Loeb S, Meyer C P and Krasnova A ; Curnyn C ; Reznor G ; Kibel A S ; Lepor H ; Trinh Q D;. (2016). Risk of Small Bowel Obstruction After Robot-Assisted vs Open Radical Prostatectomy. *Journal of Endourology*, 30(12), pp.1291-1295.

Ploussard G, Grabia A and Beauval J B ; Barret E ; Brureau L ; Dariane C ; Fiard G ; Fromont G ; Gauthe M ; Mathieu R ; Renard-Penna R ; Roubaud G ; Ruffion A ; Sargos P ; Rozet F ; Lequeu C E ; Roupret M ;. (2021). A 5-Year Contemporary Nationwide Evolution of the Radical Prostatectomy Landscape. *European Urology Open Science*, 34, pp.1-4.

Tewari A, Srivasatava A and Menon M ;. (2003). A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU International*, 92(3), pp.205-10.

Feil komparator (n = 3)

Djavan B, Agalliu I and Laze J ; Sadri H ; Kazzazi A ; Lepor H ;. (2012). Blood loss during radical prostatectomy: impact on clinical, oncological and functional outcomes and complication rates. *BJU International*, 110(1), pp.69-75.

Jafri S M and Nguyen L N; Sirls L T;. (2018). Recovery of urinary function after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy versus radical perineal prostatectomy for early-stage prostate cancer. *International Urology & Nephrology*, 50(12), pp.2187-2191.

Malcolm J B and Fabrizio M D; Barone B B; Given R W; Lance R S; Lynch D F; Davis J W; Shaves M E; Schellhammer P F;. (2010). Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. *Journal of Urology*, 183(5), pp.1822-8.

Feil utfall (n = 6)

Hall R M, Linklater N and Coughlin G;. (2014). Robotic and open radical prostatectomy in the public health sector: cost comparison. *ANZ Journal of Surgery*, 84(6), pp.477-80.

Hohwu L, Akre O and Pedersen K V; Jonsson M; Nielsen C V; Gustafsson O;. (2009). Open retropubic prostatectomy versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a comparison of length of sick leave. *Scandinavian Journal of Urology & Nephrology*, 43(4), pp.259-64.

Lallas C D, Pe M L; Thumar A B; Chandrasekar T and Lee F C; McCue P; Gomella L G; Trabulsi E J;. (2011). Comparison of lymph node yield in robot-assisted laparoscopic prostatectomy with that in open radical retropubic prostatectomy. *BJU International*, 107(7), pp.1136-40.

Plym A, Chiesa F and Voss M; Holmberg L; Johansson E; Stattin P; Lambe M;. (2016). Work Disability After Robot-assisted or Open Radical Prostatectomy: A Nationwide, Population-based Study. *European Urology*, 70(1), pp.64-71.

Ranasinghe W, de Silva D and Bandaragoda T; Adikari A; Alahakoon D; Persad R; Lawrentschuk N; Bolton D;. (2018). Robotic-assisted vs. open radical prostatectomy: A machine learning framework for intelligent analysis of patient-reported outcomes from online cancer support groups. *Urologic Oncology*, 36(12), pp.529.e1-529.e9.

Shkolyar E, Shih I F and Li Y; Wong J A; Liao J C;. (2020). Robot-Assisted Radical Prostatectomy Associated with Decreased Persistent Postoperative Opioid Use. *Journal of Endourology*, 34(4), pp.475-481.

Feil problemstilling (n = 36)

Basto M, Sathianathan N and Te Marvelde; L; Ryan S; Goad J; Lawrentschuk N; Costello A J; Moon D A; Heriot A G; Butler J; Murphy D G;. (2016). Patterns-of-care and health economic analysis of robot-assisted radical prostatectomy in the Australian public health system. *BJU International*, 117(6), pp.930-9.

Baunacke M, Schmidt M L and Groeben C; Borkowetz A; Thomas C; Koch R; Chun F K. H; Ihrig A; Weissbach L; Huber J;. (2020). Decision Regret after Radical Prostatectomy does Not Depend on Surgical Approach: 6-Year Followup of a Large German Cohort Undergoing Routine Care. *Journal of Urology*, 203(3), pp.554-561.

Bjorklund J, Stattin P and Ronmark E; Aly M; Akre O;. (2021). 90-day cause-specific mortality after radical prostatectomy. Nationwide population-based study. *BJU international.*, 30, pp..

Bolenz C, Gupta A and Hotze T; Ho R; Cadeddu J A; Roehrborn C G; Lotan Y;. (2010). Cost comparison of robotic, laparoscopic, and open radical prostatectomy for prostate cancer. *European Urology*, 57(3), pp.453-8.

Briganti A, Bianchi M and Sun M; Suardi N; Gallina A; Abdollah F; Bertini R; Colombo R; Girolamo V D; Salonia A; Scattoni V; Karakiewicz P I; Guazzoni G; Rigatti P; Montorsi F;. (2013). Impact of the introduction of a robotic training programme on prostate cancer stage migration at a single tertiary referral centre. *BJU International*, 111(8), pp.1222-30.

Chan R C, Barocas D A; Chang S S; Herrell S D; Clark P E; Baumgartner R and Smith J A; Cookson M S;. (2008). Effect of a large prostate gland on open and robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU International*, 101(9), pp.1140-4.

Chino J, Schroeck F R and Sun L; Lee W R; Albala D M; Moul J W; Koontz B F;. (2009). Robot-assisted laparoscopic prostatectomy is not associated with early postoperative radiation therapy. *BJU International*, 104(10), pp.1496-500.

D'Alonzo R C, Gan T J; Moul J W; Albala D M; Polascik T J; Robertson C N; Sun L and Dahm P; Habib A S;. (2009). A retrospective comparison of anesthetic management of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *Journal of Clinical Anesthesia*, 21(5), pp.322-8.

Du K, Zhang C and Presson A P; Tward J D; Brant W O; Dechet C B;. (2017). Orgasmic Function after Radical Prostatectomy. *Journal of Urology*, 198(2), pp.407-413.

Hatiboglu G, Teber D and Tichy D ; Pahernik S ; Hadaschik B ; Nyarangi-Dix J ; Hohenfellner M ;. (2016). Predictive factors for immediate continence after radical prostatectomy. *World Journal of Urology*, 34(1), pp.113-20.

Kaufman M R, Smith J A; Jr and Baumgartner R G; Wells N ; Chang S S; Herrell S D; Cookson M S;. (2006). Positive influence of robotically assisted laparoscopic prostatectomy on the collaborative-care pathway for open radical prostatectomy. *BJU International*, 97(3), pp.473-5.

Kim S C, Song C and Kim W ; Kang T ; Park J ; Jeong I G; Lee S ; Cho Y M; Ahn H ;. (2011). Factors determining functional outcomes after radical prostatectomy: robot-assisted versus retropubic. *European Urology*, 60(3), pp.413-9.

Kim S P, Shah N D; Karnes R J; Weight C J; Shippee N D; Han L C; Boorjian S A; Smaldone M C; Frank I and Gettman M T; Tollefson M K; Thompson R H;. (2013). Hospitalization costs for radical prostatectomy attributable to robotic surgery. *European Urology*, 64(1), pp.11-6.

Korets R, Weinberg A C and Alberts B D; Woldu S L; Mann M J; Badani K K;. (2014). Utilization and timing of blood transfusions following open and robot-assisted radical prostatectomy. *Journal of Endourology*, 28(12), pp.1418-23.

Labban M, Dasgupta P and Song C ; Becker R ; Li Y ; Kreaden U S; Trinh Q D;. (2022). Cost-effectiveness of Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer in the UK. *JAMA Network Open*, 5(4), pp.e225740.

Mukherjee K and Kamal K M. (2019). Variation in prostate surgery costs and outcomes in the USA: robot-assisted versus open radical prostatectomy. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 8(3), pp.143-155.

Nik-Ahd F, Howard L E and Aronson W J; Terris M K; Klaassen Z ; Cooperberg M R; Amling C L; Kane C J; Freedland S J;. (2020). Obese men undergoing radical prostatectomy: Is robotic or retropubic better to limit positive surgical margins? Results from SEARCH. *International Journal of Urology*, 27(10), pp.851-857.

Nyberg M, Sjoberg D D and Carlsson S V; Wilderang U ; Carlsson S ; Stranne J ; Wiklund P ; Steineck G ; Haglund E ; Hugosson J ; Bjartell A ;. (2021). Surgeon heterogeneity significantly affects functional and oncological outcomes after radical prostatectomy in the Swedish LAPPRO trial. *BJU International*, 127(3), pp.361-368.

Pierorazio P M, Mullins J K; Ross A E; Hyams E S; Partin A W; Han M and Walsh P C; Schaeffer E M; Pavlovich C P; Allaf M E; Bivalacqua T J;. (2013). Trends in immediate perioperative morbidity and delay in discharge after open and minimally invasive radical prostatectomy (RP): a 20-year institutional experience. *BJU International*, 112(1), pp.45-53.

Porcaro A B, de Luyk N and Corsi P ; Sebben M ; Tafuri A ; Inverardi D ; De Marchi D ; Tamanini I ; Brunelli M ; Cerruto M A; Salvagno G L; Guidi G C; Artibani W ;. (2016). Robotic assisted radical prostatectomy accelerates postoperative stress recovery: Final results of a contemporary prospective study assessing pathophysiology of cortisol peri-operative kinetics in prostate cancer surgery. *Asian Journal of Urology*, 3(2), pp.88-95.

Porcaro A B, Tafuri A and Rizzetto R ; Amigoni N ; Sebben M ; Shakir A ; Odorizzi K ; Gozzo A ; Gallina S ; Bianchi A ; Ornaghi P I; Antonioli S Z; Lacola V ; Brunelli M ; Migliorini F ; Cerruto M A; Siracusano S ; Artibani W ; Antonelli A ;. (2022). Predictors of complications occurring after open and robot-assisted prostate cancer surgery: a retrospective evaluation of 1062 consecutive patients treated in a tertiary referral high volume center. *Journal of Robotic Surgery*, 16(1), pp.45-52.

Preisser F, Pompe R S and Salomon G ; Rosenbaum C ; Graefen M ; Huland H ; Karakiewicz P I; Tilki D ;. (2019). Impact of the estimated blood loss during radical prostatectomy on functional outcomes. *Urologic Oncology*, 37(5), pp.298.e11-298.e17.

Preston M A, Breau R H; Lantz A G; Morash C and Gerridzen R G; Doucette S ; Mallick R ; Eastham J A; Caginanos I ;. (2015). The association between nerve sparing and a positive surgical margin during radical prostatectomy. *Urologic Oncology*, 33(1), pp.18.e1-18.e6.

Saksirisampant P, Nualyong C and Srinualnad S ; Leewansangtong S ; Taweemonkongsap T ; Jitraphai S ; Woranisarakul V ; Hansomwong T ;. (2020). Positive surgical margins after radical prostatectomy: Associated risk factors in Thai prostate cancer patients. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 103(5), pp.68-74.

Schiffmann J, Haese A and Lenz J ; Heinzer H ; Salomon G ; Steuber T ; Beyer B ; Boehm K ; Tilki D ; Michl U ; Tennstedt P ; Huland H ; Graefen M ; Karakiewicz P I;. (2016). Differences in Patient Characteristics Among Men Choosing Open or Robot-Assisted Radical Prostatectomy in Contemporary Practice at a European High-Volume Center. *Urologia Internationalis*, 97(1), pp.8-15.

Schroeck F R, Krupski T L; Stewart S B; Banez L L; Gerber L and Albala D M; Moul J W;. (2012). Pretreatment expectations of patients undergoing robotic assisted laparoscopic or open retropubic radical prostatectomy. *Journal of Urology*, 187(3), pp.894-8.

Sebben M, Tafuri A and Pirozzi M ; Processali T ; Rizzetto R ; Amigoni N ; Shakir A ; De Michele M ; Panunzio A ; Cerrato C ; Tiso L ; Novella G ; Brunelli M ; Migliorini F ; De Marco V ; Siracusano S ; Artibani W ; Porcaro A B;. (2020). Open approach, extended pelvic lymph node dissection, and seminal vesicle invasion are independent predictors of hospital readmission after prostate cancer surgery: a large retrospective study. *Minerva Urologica e Nefrologica*, 72(1), pp.72-81.

Stolzenburg J U, Graefen M and Kriegel C ; Michl U ; Martin Morales ; A ; Pommerville P J; Manning M ; Buttner H ; Hennesges C ; Schostak M ;. (2015). Effect of surgical approach on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: an evaluation utilising data from a randomised, double-blind, double-dummy multicentre trial of tadalafil vs placebo. *BJU International*, 116(2), pp.241-51.

Suh Y S, Jang H J; Song W and Lee H W; Kim H S; Jeon H G; Jeong B C; Seo S I; Jeon S S; Choi H Y; Lee H M;. (2014). Location of positive surgical margin and its association with biochemical recurrence rate do not differ significantly in four different types of radical prostatectomy. *Korean Journal of Urology*, 55(12), pp.802-7.

Suh J, Yoo S and Park J ; Cho M C; Jeong C W; Ku J H; Kwak C ; Kim H H; Jeong H ;. (2020). Differences in risk factors for biochemical recurrence after radical prostatectomy stratified by the degree of obesity: Focused on surgical methods. *Scientific Reports*, 10(1), pp.10157.

Tomaszewski J J and Matchett J C; Davies B J; Jackman S V; Hrebinko R L; Nelson J B;. (2012). Comparative hospital cost-analysis of open and robotic-assisted radical prostatectomy. *Urology*, 80(1), pp.126-9.

Tyritzis S I, Wallerstedt A and Steineck G ; Nyberg T ; Hugosson J ; Bjartell A ; Wilderang U ; Thorsteinsdottir T ; Carlsson S ; Stranne J ; Haglund E ; Wiklund N P;. (2015). Thromboembolic complications in 3,544 patients undergoing radical prostatectomy with or without lymph node dissection. *Journal of Urology*, 193(1), pp.117-25.

Tyritzis S I, Wilderang U and Lantz Alpha ; W ; Steineck G ; Hugosson J ; Bjartell A ; Stranne J ; Haglund E ; Wiklund N P;. (2020). Hospital readmissions after limited vs. extended lymph node dissection during open and robot-assisted radical prostatectomy. *Urologic Oncology*, 38(1), pp.5.e1-5.e8.

Yi J S, Kwak C and Kim H H; Ku J H;. (2010). Surgical clip-related complications after radical prostatectomy. *Korean Journal of Urology*, 51(10), pp.683-7.

Yu H Y and Hevelone N D; Lipsitz S R; Kowalczyk K J; Hu J C;. (2012). Use, costs and comparative effectiveness of robotic assisted, laparoscopic and open urological surgery. *Journal of Urology*, 187(4), pp.1392-8.

Yu Y D, Lee M and Hong S K; Byun S S; Lee S E; Lee S ;. (2018). Impact of Variations in Prostatic Apex Shape on Apical Margin Positive Rate After Radical Prostatectomy: Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy vs Open Radical Prostatectomy. *Journal of Endourology*, 32(1), pp.46-53.

Konferanseabstract eller kommentarer (n = 9)

Chang P, Wagner A and Regan M ; Patil D ; Crociani C ; Hembroff L ; Stork L ; Davis K ; Wei J ; Wood D ; et al ;. (2017). Prospective multicenter comparison of open and robotic radical prostatectomy: the PROST-QA/RP2 consortium. *Journal of urology*, 197(4), pp.e362.

Gardiner R, Yaxley J W and Coughlin G D; Chambers S K; Occhipinti S ; Samaratunga H ; Zaidlewicz L ; Dungleison N ; Carter R ; Williams S ; et al ;. (2016). A randomized controlled trial of robotic versus open radical prostatectomy: early outcomes. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 12, pp.29.

Gontero P, Marra G and Alessio P ; Oderda M ; Palazzetti A ; Pisano F ; Battaglia A ; Munegato S ; Frea B ; Munoz F ; et al ;. (2017). Comparison of oncological outcomes between open versus robot-assisted salvage radical prostatectomy: a retrospective multicentre series. *Journal of urology*, 197(4), pp.e1236.

Gontero P, Marra G and Alessio P ; Oderda M ; Palazzetti A ; Pisano F ; Battaglia A ; Munegato S ; Callaris G ; Frea B ; et al ;. (2017). Open versus robot-assisted salvage radical prostatectomy: functional outcomes and complications of a multicentre series. *Anticancer research*, 37(4), pp.2144-2145.

Haglund E, Carlsson S and Stranne J ; Wallerstedt A ; Wilderang U ; Thorsteinsdottir T ; Lagerkvist M ; Damber J E; Bjartell A ; Hugosson J ; Wiklund P ; Steineck G ;. (2017). Corrigendum re: "Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial" [Eur Urol 2015;68:216-25] (S0302283815001943) (10.1016/j.eururo.2015.02.029). *European Urology*, 72(3), pp.e81-e82.

Hu J, Chughtai B and O'Malley P ; Isaacs A ; Wright J ; Hershman D ; Sedrakyan A ;. (2016). Comparative effectiveness of cancer control and survival after robotic assisted versus open radical prostatectomy. *International journal of surgery (London and England)*, 36, pp.S135-S136.

Marra G, Gontero P and Alessio P ; Oderda M ; Palazzetti A ; Pisano F ; Battaglia A ; Munegato S ; Frea B ; Munoz F ; et al ;. (2017). Open versus robot-assisted salvage radical prostatectomy: a comparison of oncological outcomes in a retrospective multicentre series. *Anticancer research*, 37(4), pp.2146-2147.

Schostak M, Graefen M and Kriegel C ; Michl U ; Morales A M ; Pommerville P J ; Manning M ; Büttner H ; Hennekes C ; Stolzenburg J U ;. (2015). Impact of surgical approach on erectile function recovery following bilateral nerve sparing-radical prostatectomy: results from a randomized controlled trial of tadalafil versus placebo (RE-ACTT). *Journal of urology*, 193(4), pp.e510-e511.

Student V, Hruska F and Sarapatka J ; Hartmann I ; Grepl M ; Vidlar A ; Student V ;. (2017). Long-term biochemical disease free survival following open and robot-assisted radical prostatectomy: a 7-year single institution experience. *European urology and supplements [Conference: 17th EAU Central European Meeting]*, 16(11), pp.e2906.

Kirurger i opplæring (n = 9)

Davis J W, Kreaden U S ; Gabbert J and Thomas R ;. (2014). Learning curve assessment of robot-assisted radical prostatectomy compared with open-surgery controls from the premier perspective database. *Journal of Endourology*, 28(5), pp.560-6.

Fode M, Sonksen J and Jakobsen H ;. (2014). Radical prostatectomy: initial experience with robot-assisted laparoscopic procedures at a large university hospital. *Scandinavian Journal of Urology*, 48(3), pp.252-8.

Montroy J, Elzayat E and Morash C ; Blew B ; Lavalley L T ; Cagiannos I ; Watterson J ; Oake J S ; Fungkeefung M ; Thompson C ; Weber R ; Breau R H ;. (2018). Long-term patient outcomes from the first year of a robotic surgery program using multi-surgeon implementation. *Canadian Urological Association Journal*, 12(2), pp.38-43.

Mouraviev V, Nosnik I and Sun L ; Robertson C N ; Walther P ; Albala D ; Moul J W ; Polascik T J ;. (2007). Financial comparative analysis of minimally invasive surgery to open surgery for localized prostate cancer: a single-institution experience. *Urology*, 69(2), pp.311-4.

Rocco B, Matei D V and Melegari S ; Ospina J C ; Mazzoleni F ; Errico G ; Mastropasqua M ; Santoro L ; Detti S ; de Cobelli O ;. (2009). Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *BJU International*, 104(7), pp.991-5.

Sugihara T, Yasunaga H and Horiguchi H ; Matsui H ; Fujimura T ; Nishimatsu H ; Fukuhara H ; Kume H ; Changhong Y ; Kattan M W ; Fushimi K ; Homma Y ;. (2014). Robot-assisted versus other types of radical prostatectomy: population-based safety and cost comparison in Japan, 2012-2013. *Cancer Science*, 105(11), pp.1421-6.

Thompson J E, Egger S and Bohm M ; Haynes A M ; Matthews J ; Rasiah K ; Stricker P D ;. (2014). Superior quality of life and improved surgical margins are achievable with robotic radical prostatectomy after a long learning curve: a prospective single-surgeon study of 1552 consecutive cases. *European Urology*, 65(3), pp.521-31.

Thompson J E, Egger S and Bohm M ; Siriwardana A R ; Haynes A M ; Matthews J ; Scheltema M J ; Stricker P D ;. (2018). Superior Biochemical Recurrence and Long-term Quality-of-life Outcomes Are Achievable with Robotic Radical Prostatectomy After a Long Learning Curve-Updated Analysis of a Prospective Single-surgeon Cohort of 2206 Consecutive Cases. *European Urology*, 73(5), pp.664-671.

Wang R, Wood D P and Jr ; Hollenbeck B K ; Li A Y ; He C ; Montie J E ; Latini J M ;. (2012). Risk factors and quality of life for post-prostatectomy vesicourethral anastomotic stenoses. *Urology*, 79(2), pp.449-57.

Få deltakere (n = 60)

Ball A J, Gambill B and Fabrizio M D ; Davis J W ; Given R W ; Lynch D F ; Shaves M ; Schellhammer P F ;. (2006). Prospective longitudinal comparative study of early health-related quality-of-life outcomes in patients undergoing surgical treatment for localized prostate cancer: a short-term evaluation of five approaches from a single institution. *Journal of Endourology*, 20(10), pp.723-31.

Choi S K, Shim M and Kim A ; Sohn M ; Lee D ; Park M ; Song C ; Ahn H ;. (2015). Comparative analysis of oncologic outcomes for open vs. Robot-assisted radical prostatectomy in high-risk prostate cancer: prediction of favorable disease after radical prostatectomy. *Journal of urology*, 193(4), pp.e892.

- Davison B J, Matthew A and Gardner A M;. (2014). Prospective comparison of the impact of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy versus open radical prostatectomy on health-related quality of life and decision regret. *Canadian Urological Association Journal*, 8(1-2), pp.E68-72.
- Deveci S, Gotto G T and Alex B ; O'Brien K ; Mulhall J P;. (2016). A survey of patient expectations regarding sexual function following radical prostatectomy. *BJU International*, 118(4), pp.641-5.
- Liu L, Xu H and Qi F ; Wang S ; Shadhu K ; Ramlagun-Mungur D ; Wang S ;. (2020). Incidence and risk factors of inguinal hernia occurred after radical prostatectomy-comparisons of different approaches. *BMC Surgery*, 20(1), pp.218.
- Martinschek A, Heinzelmann K and Ritter M ; Heinrich E ; Trojan L ;. (2012). Radical prostatectomy after previous transurethral resection of the prostate: robot-assisted laparoscopic versus open radical prostatectomy in a matched-pair analysis. *Journal of Endourology*, 26(9), pp.1136-41.
- Minniti D, Chiado Piat and S ; Di Novi C ;. (2011). Robot-assisted versus open radical prostatectomy: an evidence-based comparison. *Technology & Health Care*, 19(5), pp.331-9.
- Pak S, Kim M and Ahn H ;. (2018). Changes in health-related quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer: A longitudinal cohort study in Korea. *Investigative And Clinical Urology*, 59(5), pp.313-320.
- Spector B L and Brooks N A; Strigenz M E; Brown J A;. (2017). Bladder Neck Contracture Following Radical Retropubic versus Robotic-Assisted Laparoscopic Prostatectomy. *Current Urology*, 10(3), pp.145-149.
- Vora A A, Marchalik D and Kowalczyk K J; Nissim H ; Bandi G ; McGeagh K G; Lynch J H; Ghasemian S R; Verghese M ; Venkatesan K ; Borges P ; Uchio E M; Hwang J J;. (2013). Robotic-assisted prostatectomy and open radical retropubic prostatectomy for locally-advanced prostate cancer: multi-institution comparison of oncologic outcomes. *Prostate International*, 1(1), pp.31-6.
- Alemozaffar M, Sanda M and Yecies D ; Mucci L A; Stampfer M J; Kenfield S A;. (2015). Benchmarks for operative outcomes of robotic and open radical prostatectomy: results from the Health Professionals Follow-up Study. *European Urology*, 67(3), pp.432-8.
- Antonelli A, Sodano M and Peroni A ; Mittino I ; Palumbo C ; Furlan M ; Carobbio F ; Tardanico R ; Fisogni S ; Simeone C ;. (2017). Positive surgical margins and early oncological outcomes of robotic versus open radical prostatectomy at a medium case-load institution. *Minerva Urologica e Nefrologica*, 69(1), pp.63-68.
- Antonelli A, Palumbo C and Noale M ; Porreca A ; Maggi S ; Simeone C ; Bassi P ; Bertoni F ; Bracarda S ; Buglione M ; Conti G N; Corvo R ; Gacci M ; Mirone V ; Montironi R ; Triggiani L ; Tubaro A ; Artibani W ;. (2019). Impact of Surgical Approach on Patient-Reported Outcomes after Radical Prostatectomy: A Propensity Score-Weighted Analysis from a Multicenter, Prospective, Observational Study (The Pros-IT CNR Study). *Urologia Internationalis*, 103(1), pp.8-18.
- Barocas D A, Salem S and Kordan Y ; Herrell S D; Chang S S; Clark P E; Davis R ; Baumgartner R ; Phillips S ; Cookson M S; Smith J A; Jr ;. (2010). Robotic assisted laparoscopic prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer: comparison of short-term biochemical recurrence-free survival. *Journal of Urology*, 183(3), pp.990-6.
- Barry M J and Gallagher P M; Skinner J S; Fowler F J; Jr . (2012). Adverse effects of robotic-assisted laparoscopic versus open retropubic radical prostatectomy among a nationwide random sample of medicare-age men. *Journal of Clinical Oncology*, 30(5), pp.513-8.
- Boeri L, Capogrosso P and Ventimiglia E ; Cazzaniga W ; Pederzoli F ; Gandaglia G ; Finocchio N ; Deho F ; Briganti A ; Montanari E ; Montorsi F ; Salonia A ;. (2018). Depressive Symptoms and Low Sexual Desire after Radical Prostatectomy: Early and Long-Term Outcomes in a Real-Life Setting. *Journal of Urology*, 199(2), pp.474-480.
- Breyer B N and Davis C B; Cowan J E; Kane C J; Carroll P R;. (2010). Incidence of bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy. *BJU International*, 106(11), pp.1734-8.
- Busch J, Magheli A and Leva N ; Hinz S ; Ferrari M ; Friedersdorff F ; Fuller T F; Miller K ; Gonzalzo M L;. (2014). Matched comparison of outcomes following open and minimally invasive radical prostatectomy for high-risk patients. *World Journal of Urology*, 32(6), pp.1411-6.
- Busch J, Gonzalzo M L and Leva N ; Ferrari M ; Cash H ; Kempkensteffen C ; Hinz S ; Miller K ; Magheli A ;. (2015). Matched comparison of robot-assisted, laparoscopic and open radical prostatectomy regarding pathologic and oncologic outcomes in obese patients. *World Journal of Urology*, 33(3), pp.397-402.

Capogrosso P, Ventimiglia E and Serino A ; Stabile A ; Boeri L ; Gandaglia G ; Deho F ; Briganti A ; Montorsi F ; Salonia A ;. (2016). Orgasmic Dysfunction After Robot-assisted Versus Open Radical Prostatectomy. *European Urology*, 70(2), pp.223-6.

Chien G W, Slezak J M; Harrison T N; Jung H and Gelfond J S; Zheng C ; Wu E ; Contreras R ; Loo R K; Jacobsen S J;. (2017). Health-related quality of life outcomes from a contemporary prostate cancer registry in a large diverse population. *BJU International*, 120(4), pp.520-529.

Chung S D and Kelle J J; Huang C Y; Chen Y H; Lin H C;. (2012). Comparison of 90-day re-admission rates between open retropubic radical prostatectomy (RRP), laparoscopic RP (LRP) and robot-assisted laparoscopic prostatectomy (RALP). *BJU International*, 110(11 Pt C), pp.E966-71.

d'Altilia N, Mancini V and Falagario U G; Martino L ; Di Nauta M ; Calo B ; Del Giudice F ; Basran S ; Chung B I; Porreca A ; Bianchi L ; Schiavina R ; Brunocilla E ; Busetto G M; Bettocchi C ; Annese P ; Cormio L ; Carrieri G ;. (2022). A Matched-Pair Analysis after Robotic and Retropubic Radical Prostatectomy: A New Definition of Continence and the Impact of Different Surgical Techniques. , , pp..

Fujimura T, Fukuhara H and Taguchi S ; Yamada Y ; Sugihara T ; Nakagawa T ; Niimi A ; Kume H ; Igawa Y ; Homma Y ;. (2017). Robot-assisted radical prostatectomy significantly reduced biochemical recurrence compared to retro pubic radical prostatectomy. *BMC Cancer*, 17(1), pp.454.

Gagnon L O, Goldenberg S L; Lynch K and Hurtado A ; Gleave M E;. (2014). Comparison of open and robotic-assisted prostatectomy: The University of British Columbia experience. *Canadian Urological Association Journal*, 8(3-4), pp.92-7.

Gandaglia G, Suardi N and Gallina A ; Zaffuto E ; Cucchiara V ; Vizziello D ; Shariat S ; Cantiello F ; Damiano R ; Guazzoni G ; Montorsi F ; Briganti A ;. (2014). How to optimize patient selection for robot-assisted radical prostatectomy: functional outcome analyses from a tertiary referral center. *Journal of Endourology*, 28(7), pp.792-800.

Gandaglia G, Abdollah F and Hu J ; Kim S ; Briganti A ; Sammon J D; Becker A ; Roghmann F ; Graefen M ; Montorsi F ; Perrotte P ; Karakiewicz P I; Trinh Q D; Sun M ;. (2014). Is robot-assisted radical prostatectomy safe in men with high-risk prostate cancer? Assessment of perioperative outcomes, positive surgical margins, and use of additional cancer treatments. *Journal of Endourology*, 28(7), pp.784-91.

Gershman B, Psutka S P and McGovern F J; Dahl D M; Tabatabaei S ; Gettman M T; Frank I ; Carlson R E; Rangel L J; Barry M J; Blute M L; Karnes R J;. (2016). Patient-reported Functional Outcomes Following Open, Laparoscopic, and Robotic Assisted Radical Prostatectomy Performed by High-volume Surgeons at High-volume Hospitals. *European Urology Focus*, 2(2), pp.172-179.

Ham W S and Park S Y; Kim W T; Koo K C; Lee Y S; Choi Y D;. (2008). Open versus robotic radical prostatectomy: a prospective analysis based on a single surgeon's experience. *Journal of Robotic Surgery*, 2(4), pp.235-41.

Huang M M and Su Z T; Becker R E. N; Pavlovich C P; Partin A W; Allaf M E; Patel H D;. (2021). Complications after open and robot-assisted radical prostatectomy and association with postoperative opioid use: an analysis of data from the PREVENTER trial. *BJU International*, 127(2), pp.190-197.

Jacobsen A, Berg K D and Iversen P ; Brasso K ; Roder M A;. (2016). Anastomotic complications after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy. *Scandinavian Journal of Urology*, 50(4), pp.274-9.

Joo E Y and Moon Y J; Yoon S H; Chin J H; Hwang J H; Kim Y K;. (2016). Comparison of Acute Kidney Injury After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy Versus Retropubic Radical Prostatectomy: A Propensity Score Matching Analysis. *Medicine*, 95(5), pp.e2650.

Knipper S, Hagedorn M and Sadat-Khonsari M ; Tian Z ; Karakiewicz P I; Tilki D ; Heinzer H ; Michl U ; Steuber T ; von Breunig F ; Zollner C ; Graefen M ;. (2020). Comparison of intra- and postoperative analgesia and pain perception in robot-assisted vs. open radical prostatectomy. *World Journal of Urology*, 38(6), pp.1451-1457.

Koizumi A, Narita S and Nara T ; Takayama K ; Kanda S ; Numakura K ; Tsuruta H ; Maeno A ; Huang M ; Saito M ; Inoue T ; Tsuchiya N ; Satoh S ; Nanjo H ; Habuchi T ;. (2018). Incidence and location of positive surgical margin among open, laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer patients: a single institutional analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 48(8), pp.765-770.

Koo K C, Tulião P and Yoon Y E; Chung B H; Hong S J; Yang S C; Rha K H;. (2014). Robot-assisted radical prostatectomy in the Korean population: a 5-year propensity-score matched comparative analysis versus open radical prostatectomy. *International Journal of Urology*, 21(8), pp.781-5.

Kord E, Jung N and Boehm B ; Conti G ; Kuo H C; Frankel J ; Flores J ; Levie K ; Ho O ; Elsamanoudi S ; Jiang J ; Stroup S P; Musser J ; Ernest A ; Speir R ; Chesnut G ; Tausch T J; Porter C ;. (2022). Prospective quality of life in men choosing open vs. robotic radical prostatectomy: long-term results from a racially diverse multi-institutional database. *World Journal of Urology*, 40(6), pp.1427-1436.

Kordan Y, Barocas D A and Altamar H O; Clark P E; Chang S S; Davis R ; Herrell S D; Baumgartner R ; Mishra V ; Chan R C; Smith J A; Jr ; Cookson M S;. (2010). Comparison of transfusion requirements between open and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU International*, 106(7), pp.1036-40.

Krambeck A E and DiMarco D S; Rangel L J; Bergstralh E J; Myers R P; Blute M L; Gettman M T;. (2009). Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU International*, 103(4), pp.448-53.

Kretschmer A, Bischoff R and Chaloupka M ; Jokisch F ; Westhofen T ; Weinhold P ; Strittmatter F ; Becker A ; Buchner A ; Stief C G;. (2020). Health-related quality of life after open and robot-assisted radical prostatectomy in low- and intermediate-risk prostate cancer patients: a propensity score-matched analysis. *World Journal of Urology*, 38(12), pp.3075-3083.

Laird A, Fowler S and Good D W; Stewart G D; Srinivasan V ; Cahill D ; Brewster S F; McNeill S A;. (2015). Contemporary practice and technique-related outcomes for radical prostatectomy in the UK: a report of national outcomes. *BJU International*, 115(5), pp.753-63.

Lee D, Choi S K and Park J ; Shim M ; Kim A ; Lee S ; Song C ; Ahn H ;. (2015). Comparative analysis of oncologic outcomes for open vs. robot-assisted radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *Korean Journal of Urology*, 56(8), pp.572-9.

Luciani L G, Mattevi D and Mantovani W ; Cai T ; Chiodini S ; Vattovani V ; Puglisi M ; Tiscione D ; Anceschi U ; Malossini G ;. (2017). Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Comparative Analysis of the Surgical Outcomes in a Single Regional Center. *Current Urology*, 11(1), pp.36-41.

Masterson T A, Cheng L and Boris R S; Koch M O;. (2013). Open vs. robotic-assisted radical prostatectomy: a single surgeon and pathologist comparison of pathologic and oncologic outcomes. *Urologic Oncology*, 31(7), pp.1043-8.

Mirza M, Art K and Wineland L ; Tawfik O ; Thrasher J B;. (2011). A comparison of radical perineal, radical retropubic, and robot-assisted laparoscopic prostatectomies in a single surgeon series. *Prostate Cancer Print*, 2011, pp.878323.

Nossiter J, Sujenthiran A and Charman S C; Cathcart P J; Aggarwal A ; Payne H ; Clarke N W; van der Meulen J ;. (2018). Robot-assisted radical prostatectomy vs laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy: functional outcomes 18 months after diagnosis from a national cohort study in England. *British Journal of Cancer*, 118(4), pp.489-494.

Preisser F, Nazzani S and Mazzone E ; Marchioni M ; Bandini M ; Tian Z ; Haese A ; Saad F ; Zorn K ; Montorsi F ; Shariat S F; Graefen M ; Tilki D ; Karakiewicz P I;. (2019). Comparison of Open Versus Robotically Assisted Cytoreductive Radical Prostatectomy for Metastatic Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, 17(5), pp.e939-e945.

Punnen S, Meng M V and Cooperberg M R; Greene K L; Cowan J E; Carroll P R;. (2013). How does robot-assisted radical prostatectomy (RARP) compare with open surgery in men with high-risk prostate cancer?. *BJU International*, 112(4), pp.E314-20.

Ritch C R, You C and May A T; Herrell S D; Clark P E; Penson D F; Chang S S; Cookson M S; Smith J A; Jr ; Barocas D A;. (2014). Biochemical recurrence-free survival after robotic-assisted laparoscopic vs open radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Urology*, 83(6), pp.1309-15.

Rush S, Alibhai S M and Xu L ; Xu W ; Louis A S; Matthew A G; Nesbitt M ; Finelli A ; Fleshner N E; Hamilton R J; Kulkarni G ; Zlotta A ; Jewett M A; Trachtenberg J ;. (2015). Health-related quality of life in robotic versus open radical prostatectomy. *Canadian Urological Association Journal*, 9(5-6), pp.179-87.

Schroeck F R, Sun L and Freedland S J; Albala D M; Mouraviev V ; Polascik T J; Moul J W;. (2008). Comparison of prostate-specific antigen recurrence-free survival in a contemporary cohort of patients undergoing either radical retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU International*, 102(1), pp.28-32.

Schroeck F R, Krupski T L; Sun L and Albala D M; Price M M; Polascik T J; Robertson C N; Tewari A K; Moul J W;. (2008). Satisfaction and regret after open retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *European Urology*, 54(4), pp.785-93.

Silberstein J L, Su D and Glickman L ; Kent M ; Keren-Paz G ; Vickers A J; Coleman J A; Eastham J A; Scardino P T; Laudone V P;. (2013). A case-mix-adjusted comparison of early oncological outcomes of open and robotic prostatectomy performed by experienced high volume surgeons. *BJU International*, 111(2), pp.206-12.

Son S J and Lee S C; Jeong C W; Jeong S J; Byun S S; Lee S E;. (2013). Comparison of continence recovery between robot-assisted laparoscopic prostatectomy and open radical retro public prostatectomy: A single surgeon experience. *Korean Journal of Urology*, 54(9), pp.598-602.

Song W, Park J H and Jeon H G; Jeong B C; Seo S I; Jeon S S; Lee H M; Choi H Y;. (2017). Comparison of Oncologic Outcomes and Complications According to Surgical Approach to Radical Prostatectomy: Special Focus on the Perineal Approach. *Clinical Genitourinary Cancer*, 15(4), pp.e645-e652.

Stranne J, Johansson E and Nilsson A ; Bill-Axelsson A ; Carlsson S ; Holmberg L ; Johansson J E; Nyberg T ; Ruutu M ; Wiklund N P; Steineck G ;. (2010). Inguinal hernia after radical prostatectomy for prostate cancer: results from a randomized setting and a nonrandomized setting. *European Urology*, 58(5), pp.719-26.

Suh J, Jeong I G and Jeon H G; Jeong C W; Lee S ; Jeon S S; Byun S S; Kwak C ; Ahn H ;. (2023). Long-term oncologic outcomes of robot-assisted versus open radical prostatectomy for prostate cancer with seminal vesicle invasion: a multi-institutional study with a minimum 5-year follow-up. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology*, 149(5), pp.1951-1960.

Tillu N D and Kulkarni J N;. (2023). Long-term comparative outcome analysis of a robot-assisted laparoscopic prostatectomy with retropubic radical prostatectomy by a single surgeon. *Journal of Robotic Surgery*, 17(2), pp.677-685.

Weerakoon M, Sengupta S and Sethi K ; Ischia J ; Webb D R;. (2012). Predictors of positive surgical margins at open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a single surgeon series. *Journal of Robotic Surgery*, 6(4), pp.311-6.

Williams S B, Chen M H; D'Amico A V; Weinberg A C; Kacker R and Hirsch M S; Richie J P; Hu J C;. (2010). Radical retropubic prostatectomy and robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: likelihood of positive surgical margin(s). *Urology*, 76(5), pp.1097-101.

Wu S Y and Chang C L; Chen C I; Huang C C;. (2021). Comparison of Acute and Chronic Surgical Complications Following Robot-Assisted, Laparoscopic, and Traditional Open Radical Prostatectomy Among Men in Taiwan. *JAMA Network Open*, 4(8), pp.e2120156.

Kritisk høy risiko for systematisk skjevhet (n = 56)

Bier S, Hennenlotter J and Rausch S ; Aufderklamm S ; Martzog J C; Stenzl A ; Schwentner C ; Todenhofer T ;. (2016). Return to Work and Normal Daily Life Activity after Open and Robot-Assisted Radical Prostatectomy--A Single Surgeon Analysis. *Urologia Internationalis*, 96(3), pp.280-6.

Brooks N A and Boland R S; Strigenz M E; Mott S L; Brown J A;. (2018). Nongenitourinary complications associated with robot-assisted laparoscopic and radical retropubic prostatectomy: A single institution assessment of 1,100 patients over 11 years. *Urologic Oncology*, 36(11), pp.501.e9-501.e13.

Carlsson S, Nilsson A E and Schumacher M C; Jonsson M N; Volz D S; Steineck G ; Wiklund P N;. (2010). Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. *Urology*, 75(5), pp.1092-7.

Cazzaniga W, Godtman R A and Carlsson S ; Ahlgren G ; Johansson E ; Robinson D ; Hugosson J ; Stattin P ;. (2019). Population-based, nationwide registration of prostatectomies in Sweden. *Journal of Surgical Oncology*, 120(4), pp.803-812.

Faddan A A, Shalaby M M; Gadelmoula M and Alshamsi Y ; Osmonov D K; Mohammed N ; Kurkar A ; Abdel Latif A. M; Fornara P ; Junemann K P;. (2020). Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a multi-institutional comparative study. *African Journal of Urology*, 26(1) (no pagination), pp..

Farnham S B and Webster T M; Herrell S D; Smith J A; Jr . (2006). Intraoperative blood loss and transfusion requirements for robotic-assisted radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 67(2), pp.360-3.

Ficarra V, Novara G and Fracalanza S ; D'Elia C ; Secco S ; Iafrate M ; Cavalleri S ; Artibani W ;. (2009). A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. *BJU International*, 104(4), pp.534-9.

Froehner M, Novotny V and Koch R ; Leike S ; Twelker L ; Wirth M P;. (2013). Perioperative complications after radical prostatectomy: open versus robot-assisted laparoscopic approach. *Urologia Internationalis*, 90(3), pp.312-5.

Froehner M, Koch R and Leike S ; Novotny V ; Twelker L ; Wirth M P;. (2013). Urinary tract-related quality of life after radical prostatectomy: open retropubic versus robot-assisted laparoscopic approach. *Urologia Internationalis*, 90(1), pp.36-40.

Gainsburg D M, Wax D and Reich D L; Carlucci J R; Samadi D B;. (2010). Intraoperative management of robotic-assisted versus open radical prostatectomy. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 14(1), pp.1-5.

Garcia Cortes, A and Colombas Vives ; J ; Gutierrez Castane ; C ; Chiva San Roman; S ; Domenech Lopez ; P ; Ancizu Marckert ; F J ; Hevia Suarez ; M ; Merino Narro ; I ; Velis Campillo ; J M ; Guillen Grima ; F ; Torres Roca ; M ; Diez-Caballero Y Alonso F; Rosell Costa ; D ; Villacampa Auba ; F ; de Fata Chillon F. R; Andres Boville ; G ; Barbas Bernardos ; G ; Minana Lopez ; B ; Robles Garcia ; J E ; Pascual Piedrola J. I;. (2022). Comparison of surgical approaches to radical prostatectomy in our series beyond oncological and functional outcomes. *Actas Urologicas Espanolas*, 46(5), pp.275-284.

Gontero P, Marra G and Alessio P ; Filippini C ; Oderda M ; Munoz F ; Linares E ; Sanchez-Salas R ; Challacombe B ; Dasgupta P ; Goonewardene S ; Popert R ; Cahill D ; Gillatt D ; Persad R ; Palou J ; Joniau S ; Piechaud T ; Morlacco A ; Vidit S ; Roupret M ; De La Taille A ; Albisinni S ; Gandaglia G ; Motttrie A ; Joshi S ; Fiscus G ; Berger A ; Aron M ; Van Der Poel H ; Tilki D ; Lawrentschuk N ; Murphy D G; Leung G ; Davis J ; Karnes R J;. (2019). Salvage Radical Prostatectomy for Recurrent Prostate Cancer: Morbidity and Functional Outcomes from a Large Multicenter Series of Open versus Robotic Approaches. *Journal of Urology*, 202(4), pp.725-731.

Harty N J, Kozinn S I; Canes D and Sorcini A ; Moynzadeh A ;. (2013). Comparison of positive surgical margin rates in high risk prostate cancer: open versus minimally invasive radical prostatectomy. *International Braz J Urol*, 39(5), pp.639-46; discussion 647-8.

Hughes D, Camp C and O'Hara J ; Adshad J ;. (2016). Health resource use after robot-assisted surgery vs open and conventional laparoscopic techniques in oncology: analysis of English secondary care data for radical prostatectomy and partial nephrectomy. *BJU International*, 117(6), pp.940-7.

Ibis M A, Akpınar C and Kubilay E ; Baltacı S ; Turkolmez K ; Suer E ;. (2021). Robot-assisted laparoscopic versus retropubic radical prostatectomy: Comparison of functional and oncological outcomes, a single-center experience. *Bulletin of Urooncology*, 20(3), pp.153-157.

John J B, Pascoe J and Fowler S ; Walton T ; Johnson M ; Aning J ; Challacombe B ; Bufacchi R ; Dickinson A J; McGrath J S;. (2022). A 'real-world' standard for radical prostatectomy: Analysis of the British Association of Urological Surgeons Complex Operations Reports, 2016-2018. *Journal of Clinical Urology*, , pp..

Kirisawa T, Shiota M and Kimura T ; Edamura K ; Miyake M ; Morizane S ; Yoshino T ; Matsukawa A ; Matsumoto R ; Kasahara T ; Nishiyama N ; Eto M ; Kitamura H ; Nakamura E ; Matsui Y ;. (2023). Comparison of therapeutic features and oncologic outcome in patients with pN1 prostate cancer among robot-assisted, laparoscopic, or open radical prostatectomy. *International Journal of Clinical Oncology*, 28(2), pp.306-313.

Knipper S, Mazzone E and Mistretta F A; Palumbo C ; Tian Z ; Briganti A ; Saad F ; Tilki D ; Graefen M ; Karakiewicz P I;. (2019). Impact of Obesity on Perioperative Outcomes at Robotic-assisted and Open Radical Prostatectomy: Results From the National Inpatient Sample. *Urology*, 133, pp.135-144.

Magistro G, Tuong-Linh Le and D ; Westhofen T ; Buchner A ; Schlenker B ; Becker A ; Stief C G;. (2021). Occurrence of symptomatic lymphocele after open and robot-assisted radical prostatectomy. *Central European Journal of Urology*, 74(3), pp.341-347.

Nelson B, Kaufman M and Broughton G ; Cookson M S; Chang S S; Herrell S D; Baumgartner R G; Smith J A; Jr ;. (2007). Comparison of length of hospital stay between radical retropubic prostatectomy and robotic assisted laparoscopic prostatectomy. *Journal of Urology*, 177(3), pp.929-31.

Niklas C, Saar M and Berg B ; Steiner K ; Janssen M ; Siemer S ; Stockle M ; Ohlmann C H;. (2016). da Vinci and Open Radical Prostatectomy: Comparison of Clinical Outcomes and Analysis of Insurance Costs. *Urologia Internationalis*, 96(3), pp.287-94.

Park J, Yoo D S and Song C ; Park S ; Park S ; Kim S C; Cho Y ; Ahn H ;. (2014). Comparison of oncological outcomes between retropubic radical prostatectomy and robot-assisted radical prostatectomy: an analysis stratified by surgical experience. *World Journal of Urology*, 32(1), pp.193-9.

- Pierorazio P M, Mullins J K; Eifler J B; Voth K and Hyams E S; Han M ; Pavlovich C P; Bivalacqua T J; Partin A W; Allaf M E; Schaeffer E M;. (2013). Contemporaneous comparison of open vs minimally-invasive radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *BJU International*, 112(6), pp.751-7.
- Ravivarapu K T, Omidele O and Pfail J ; Tomer N ; Small A C; Palese M A;. (2021). Robotic-assisted simple prostatectomy versus open simple prostatectomy: a New York statewide analysis of early adoption and outcomes between 2009 and 2017. *Journal of Robotic Surgery*, 15(4), pp.627-633.
- Ryu J, Kwon T and Kyung Y S; Hong S ; You D ; Jeong I G; Kim C S;. (2013). Retropubic versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy for prostate cancer: a comparative study of postoperative complications. *Korean Journal of Urology*, 54(11), pp.756-61.
- Sanci A, Ozkaya M F and Oguz E S; Gokce M I; Suer E ; Gulpinar O ; Baltaci S ; Turkolmez K ;. (2021). Perioperative adverse events and functional outcomes following open and robot-assisted prostatectomy in patients over age 70. *International Journal of Clinical Practice*, 75(11), pp.e14754.
- Sirisopana K, Jenjitrant P and Sangkum P ; Kijvikai K ; Pacharatakul S ; Leenanupun C ; Kochakarn W ; Kongchareonsombat W ;. (2019). Perioperative outcomes of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy, laparoscopic radical prostatectomy and open radical prostatectomy: 10 years of cases at Ramathibodi Hospital. *Translational Andrology & Urology*, 8(5), pp.467-475.
- Smith J A, Jr and Chan R C; Chang S S; Herrell S D; Clark P E; Baumgartner R ; Cookson M S;. (2007). A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *Journal of Urology*, 178(6), pp.2385-9; discussion 2389-90.
- Tollefson M K, Frank I and Gettman M T;. (2011). Robotic-assisted radical prostatectomy decreases the incidence and morbidity of surgical site infections. *Urology*, 78(4), pp.827-31.
- Villamil W, Billordo Peres and N ; Martinez P ; Giudice C ; Liyo J ; Garcia Marchinena ; P ; Jurado A ; Damia O ;. (2013). Incidence and location of positive surgical margins following open, pure laparoscopic, and robotic-assisted radical prostatectomy and its relation with neurovascular preservation: a single-institution experience. *Journal of Robotic Surgery*, 7(1), pp.21-7.
- Webster T M and Herrell S D; Chang S S; Cookson M S; Baumgartner R G; Anderson L W; Smith J A, Jr . (2005). Robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy versus retropubic radical prostatectomy: a prospective assessment of postoperative pain. *Journal of Urology*, 174(3), pp.912-4; discussion 914.
- Yun J E, Lee N R; Kwak C and Rha K H; Seo S I; Hong S H; Lee Y G; Park D A; Kim C S; Lee S H;. (2019). Clinical outcomes and costs of robotic surgery in prostate cancer: a multiinstitutional study in Korea. *Prostate International*, 7(1), pp.19-24.
- Kim J H, Jeong I G; Khandwala Y S; Hernandez-Boussard T and Brooks J D; Chung B I;. (2021). Prevalence of Postprostatectomy Incontinence Requiring Anti-incontinence Surgery After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Retrospective Population-Based Analysis. *International neurourology journal*, 25(3), pp.263-270.
- Leow J J, Chang S L; Meyer C P; Wang Y and Hanske J ; Sammon J D; Cole A P; Preston M A; Dasgupta P ; Menon M ; Chung B I; Trinh Q D;. (2016). Robot-assisted Versus Open Radical Prostatectomy: A Contemporary Analysis of an All-payer Discharge Database. *European Urology*, 70(5), pp.837-845.
- Ploussard G, Grabia A and Barret E ; Beauval J B; Brureau L ; Crehange G ; Dariane C ; Fiard G ; Fromont G ; Gauthe M ; Mathieu R ; Renard-Penna R ; Roubaud G ; Ruffion A ; Sargos P ; Roupert M ; Lequeu C E;. (2022). Annual nationwide analysis of costs and post-operative outcomes after radical prostatectomy according to the surgical approach (open, laparoscopic, and robotic). *World Journal of Urology*, 40(2), pp.419-425.
- Qin Y, Han H and Xue Y ; Wu C ; Wei X ; Liu Y ; Cao Y ; Ruan Y ; He J ;. (2020). Comparison and trend of perioperative outcomes between robot-assisted radical prostatectomy and open radical prostatectomy: nationwide inpatient sample 2009-2014. *International Braz J Urol*, 46(5), pp.754-771.
- Sujenthiran A, Charman S C and Parry M ; Nossiter J ; Aggarwal A ; Dasgupta P ; Payne H ; Clarke N W; Cathcart P ; van der Meulen J ;. (2017). Quantifying severe urinary complications after radical prostatectomy: the development and validation of a surgical performance indicator using hospital administrative data. *BJU International*, 120(2), pp.219-225.
- Bjorklund J, Folkvaljon Y and Cole A ; Carlsson S ; Robinson D ; Loeb S ; Stattin P ; Akre O ;. (2016). Postoperative mortality 90 days after robot-assisted laparoscopic prostatectomy and retropubic radical prostatectomy: a nationwide population-based study. *BJU International*, 118(2), pp.302-6.

- Bjorklund J, Stattin P and Ronmark E ; Aly M ; Akre O ;. (2022). The 90-day cause-specific mortality after radical prostatectomy: a nationwide population-based study. *BJU International*, 129(3), pp.318-324.
- Ellimoottil C, Roghmann F and Blackwell R ; Kadlec A ; Greco K ; Quek M L ; Sun M ; Trinh Q D ; Gupta G ;. (2015). Open Versus Robotic Radical Prostatectomy in Obese Men. *Current Urology*, 8(3), pp.156-61.
- Fririksson J O, Holmberg E and Adolfsson J ; Lambe M ; Bill-Axelsson A ; Carlsson S ; Hugosson J ; Stattin P ;. (2014). Rehospitalization after radical prostatectomy in a nationwide, population based study. *Journal of Urology*, 192(1), pp.112-9.
- Hu J C, O'Malley P and Chughtai B ; Isaacs A ; Mao J ; Wright J D ; Hershman D ; Sedrakyan A ;. (2017). Comparative Effectiveness of Cancer Control and Survival after Robot-Assisted versus Open Radical Prostatectomy. *Journal of Urology*, 197(1), pp.115-121.
- Logan C D and Mahenthiran A K ; Siddiqui M R ; French D D ; Hudnall M T ; Patel H D ; Murphy A B ; Halpern J A ; Bentrem D J ;. (2023). Disparities in access to robotic technology and perioperative outcomes among patients treated with radical prostatectomy. , , pp..
- Lundstrom K J, Folkvaljon Y and Loeb S ; Axelson A B ; Stattin P ; Nordin P ;. (2016). Small bowel obstruction and abdominal pain after robotic versus open radical prostatectomy. *Scandinavian Journal of Urology*, 50(3), pp.155-9.
- McAlpine K, Forster A J and Breau R H ; Mclsaac D ; Tufts J ; Mallick R ; Cagiannos I ; Morash C ; Lavallee L T ;. (2019). Robotic surgery improves transfusion rate and perioperative outcomes using a broad implementation process and multiple surgeon learning curves. *Canadian Urological Association Journal*, 13(6), pp.184-189.
- Monn M F and Jaqua K R ; Calaway A C ; Mellon M J ; Koch M O ; Boris R S ;. (2016). Impact of Obesity on Wound Complications Following Radical Prostatectomy Is Mitigated by Robotic Technique. *Journal of Endourology*, 30(8), pp.890-5.
- Nyberg M, Akre O and Bock D ; Carlsson S V ; Carlsson S ; Hugosson J ; Lantz A ; Steineck G ; Stranne J ; Tyritzis S ; Wiklund P ; Haglind E ; Bjartell A ;. (2020). Risk of Recurrent Disease 6 Years After Open or Robotic-assisted Radical Prostatectomy in the Prospective Controlled Trial LAPPRO. *European Urology Open Science*, 20, pp.54-61.
- Pilecki M A, McGuire B B ; Jain U and Kim J Y ; Nadler R B ;. (2014). National multi-institutional comparison of 30-day postoperative complication and readmission rates between open retropubic radical prostatectomy and robot-assisted laparoscopic prostatectomy using NSQIP. *Journal of Endourology*, 28(4), pp.430-6.
- Sammon J D, Karakiewicz P I ; Sun M and Sukumar S ; Ravi P ; Ghani K R ; Bianchi M ; Peabody J O ; Shariat S F ; Perrotte P ; Hu J C ; Menon M ; Trinh Q D ;. (2013). Robot-assisted versus open radical prostatectomy: the differential effect of regionalization, procedure volume and operative approach. *Journal of Urology*, 189(4), pp.1289-94.
- Stolzenburg J U, Kyriazis I and Fahlenbrach C ; Gilfrich C ; Gunster C ; Jeschke E ; Popken G ; Weisbach L ; von Zastrow C ; Leicht H ;. (2016). National trends and differences in morbidity among surgical approaches for radical prostatectomy in Germany. *World Journal of Urology*, 34(11), pp.1515-1520.
- Suardi N, Dell'Oglio P and Gallina A ; Gandaglia G ; Buffi N ; Moschini M ; Fossati N ; Lughezzani G ; Karakiewicz P I ; Freschi M ; Luciano R ; Shariat S F ; Guazzoni G ; Gaboardi F ; Montorsi F ; Briganti A ;. (2016). Evaluation of positive surgical margins in patients undergoing robot-assisted and open radical prostatectomy according to preoperative risk groups. *Urologic Oncology*, 34(2), pp.57.e1-7.
- Sujenthiran A, Nossiter J and Parry M ; Charman S C ; Aggarwal A ; Payne H ; Dasgupta P ; Clarke N W ; van der Meulen J ; Cathcart P ;. (2018). National cohort study comparing severe medium-term urinary complications after robot-assisted vs laparoscopic vs retropubic open radical prostatectomy. *BJU International*, 121(3), pp.445-452.
- Trinh Q D, Sammon J and Sun M ; Ravi P ; Ghani K R ; Bianchi M ; Jeong W ; Shariat S F ; Hansen J ; Schmitges J ; Jeldres C ; Rogers C G ; Peabody J O ; Montorsi F ; Menon M ; Karakiewicz P I ;. (2012). Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample. *European Urology*, 61(4), pp.679-85.
- Wallerstedt A, Tyritzis S I and Thorsteinsdottir T ; Carlsson S ; Stranne J ; Gustafsson O ; Hugosson J ; Bjartell A ; Wilderang U ; Wiklund N P ; Steineck G ; Haglind E ;. (2015). Short-term results after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy. *European Urology*, 67(4), pp.660-70.
- Wallerstedt Lantz, A and Stranne J ; Tyritzis S I ; Bock D ; Wallin D ; Nilsson H ; Carlsson S ; Thorsteinsdottir T ; Gustafsson O ; Hugosson J ; Bjartell A ; Wiklund P ; Steineck G ; Haglind E ;. (2019). 90-Day readmission after

radical prostatectomy-a prospective comparison between robot-assisted and open surgery. *Scandinavian Journal of Urology*, 53(1), pp.26-33.

Wallerstedt A, Nyberg T and Carlsson S ; Thorsteinsdottir T ; Stranne J ; Tyrizis S I ; Stinesen Kollberg ; K ; Hugosson J ; Bjartell A ; Wilderang U ; Wiklund P ; Steineck G ; Haglund E ; . (2019). Quality of Life After Open Radical Prostatectomy Compared with Robot-assisted Radical Prostatectomy. *European Urology Focus*, 5(3), pp.389-398.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Oktober 2024
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider
www.fhi.no

RAPPORT

2024

HELSEØKONOMISK EVALUERING

Kostnadseffektivitet av robotassistert kirurgi ved prostatakreft

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Kostnadseffektivitet av robotassistert kirurgi ved prostatakraft

English title Cost-effectiveness of robot assisted surgery for prostate cancer

Ansvarlig Guri Rørtveit, administrerende direktør

Forfattere Gunhild Hagen
Vida Hamidi
Fawaz Chaudry

ISBN 978-82-8406-466-6

Publikasjonstype Helseøkonomisk evaluering

Antall sider 29 (35 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord(MeSH) Cost-Effectiveness Analysis; Technology, High-Cost; Costs and Cost Analysis; Technology Assessment, Biomedical; Prostatic Neoplasms; Robotic Surgical Procedures; Prostatectomy

Sitering Hagen G, Hamidi V, Chaudry F. Kostnadseffektivitet av robotassistert kirurgi ved prostatakraft [Cost-effectiveness of robot assisted surgery for prostata cancer] –2024. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2024.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	4
KEY MESSAGES	5
FORORD	6
INNLEDNING	8
Helseøkonomi sin rolle innen prioritering	8
Forekomst og behandling av tidlig prostatakraft	8
Helseøkonomiske aspekter av robotkirurgi -hva er evidensgrunnlaget?	9
METODE	13
Oppsett helseøkonomisk evaluering	13
Alvorlighet – beregning av absolutt prognosetap	14
Modellstruktur	14
Analyseparametere	15
Sensitivitets- og scenarionalyser	19
RESULTATER	20
Alvorlighet målt som absolutt prognosetap	20
Forskjeller i estimerte overlevelseskurver	20
Standardanalyse	21
Sensitivitetsanalyser	21
Effekt av startalder	22
DISKUSJON	23
KONKLUSJON	26
REFERANSER	27
VEDLEGG	30
Kostnad per pasient (KPP)	30
Norske kostnadsestimater for de ulike operasjonsteknikkene	30
Innhentede kostnadsestimater	31
En-veis sensitivitet på dødelighet (tabellformat)	32
Markov trace	33

Hovedbudskap

Menn med prostatakraft i tidlig fase, blir ofte behandlet med kirurgisk fjerning av prostata og sædblære. Denne teknikken heter prostatektomi og kan utføres med robotassistert, eller med åpen teknikk. Robotassistert teknikk er mest vanlig i Norge i dag. Vi har evaluert i hvilken grad robotassistert prostatektomi oppfyller prioriteringskriteriene for den norske helse-tjenesten; alvorlighet, ressurs og nytte. Nytte kan også omtales som helsegevinst for pasient. Vi har samlet informasjon om kostnader fra ulike sykehus, fra Helse Sør-Øst RHF og fra den publiserte litteraturen. Basert på funnene i vår systematiske oversikt, har vi lagt til grunn en relativ risiko reduksjon i dødelighet på 27% (HR 0,73, 95 % KI 0,65-0,81) ved bruk av robot assistert teknikk sammenlignet med åpen kirurgi. I absolute tall, betyr dette at blant menn på 65 år vil det forekomme 24 færre dødsfall per 10 000 opererte det første året etter operasjon. Kostnadseffektivitet er analysert ved bruk av en enkel helseøkonomisk modell. For menn på 65 år:

- Medfører prostatakraft et absolutt prognosetap på 4,1 gode leveår (QALY).
- Resulterer robotassistert teknikk i en merkostnad på NOK 43 347 fra et helsetjenesteperspektiv og en helsegevinst på 0,1526 153 QALY, hvilket gir en ICER på NOK 284 063/QALY.

For menn på 70 år, medfører prostatakraft et absolutt prognosetap på 3,524 gode leveår (QALY). Denne lavere alvorligheten impliserer også en lavere alternativkostnad enn for 65 åringene. Helsegevinsten blir imidlertid også noe større 0,206 QALY, hvilket gir en lavere ICER NOK 210 223/QALY. Konklusjon på kostnadseffektivitet avhenger av effekt av robotassistert teknikk på dødelighet.

Tittel:

Kostnadseffektivitet av robotassistert kirurgi ved prostatakraft

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for Nye Metoder

Hva svarer rapporten ikke på?

Denne rapporten svarer på om robotassistert kirurgi ved protatakraft oppfyller prioriteringskriteriene: sykdommens alvorlighet, ressursbruk og nytte for pasientene (helsegevinst).

Rapporten svarer ikke på andre hensyn relatert til robotkirurgi

Fagfellevurdering

Eline Aas, Professor i helseøkonomi, Avdeling for helseledelse og helseøkonomi (HELED), Universitetet i Oslo

Key Messages

Men with early-stage prostate cancer are often treated with surgical removal of the prostate and the seminal vesicle. This technique is called prostatectomy and can be performed robot assisted or with an open technique. We have evaluated the extent to which robot-assisted prostatectomy fulfills the priority setting criteria for the Norwegian health service; disease severity, resource use and health benefits. We have collected information on costs from various hospitals, from Helse Sør-Øst RHE and from the published literature. Based on the findings in our systematic review, we have assumed a relative risk reduction in all-cause mortality of 27% (HR 0.73, 95 % CI .0,65-0.81) when using the robot assisted technique, as compared to open surgery. In absolute numbers, this means that among men 65 years old, 24 fewer deaths will occur per 10,000 operations in the first year after surgery. In order to evaluate the cost-effectiveness, we have developed a simplistic health economic model. We find for men aged 65 years old:

- Prostate cancer results in an absolute loss of prognosis of 4.1 good life years (QALY).
- Robot-assisted technique results in an additional cost of NOK 43 347 from a health service perspective and a health benefit of 0.1526 QALY, which gives an ICER of NOK 284 063/QALY.

For men 70 years old, prostate cancer entails an absolute prognosis loss of 3.524 good life years (QALY). This lower severity also implies a lower opportunity cost than for the 65-year-olds. However, the benefit is also somewhat larger at 0.206 QALY, which gives a lower ICER of NOK 210 223/QALY. Conclusion on cost-effectiveness depends on the estimated clinical effectiveness of robot-assisted technique on overall mortality.

Title:

Cost-effectiveness of robot assisted surgery for prostate cancer.

Publisher:

The Norwegian Institute of Public Health conducted the health economic evaluation based on a commission from the commissioner in the national priority setting system "Nye Metoder".

What is not answered in this report?

This report answers whether robot-assisted surgery for prostate cancer meets the priority setting criteria for the Norwegian health care services.

The report does not include other considerations related to robotic surgery.

Peer review:

Eline Aas, Professor of Health Economics, Department of Health Management and Health Economics (HELED), University of Oslo

Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en metodevurdering av robotassistert prostatektomi. Klinisk effekt av robotassistert kirurgi publiseres i en egen rapport. FHI fikk også i oppdrag å utarbeide tilsvarende metodevurderinger for robotassistert hysterektomi og rektumreseksjon som også publiseres i egne rapporter.

Eksterne bidragsyttere

En ekstern faggruppe bestående av kliniske eksperter fra de regionale helseforetakene har deltatt i arbeidet med metodevurderingen:

- Alfred Honoré, overlege urologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus
- Erling Aarsæther, overlege urologisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge
- Marius Roaldsen, overlege urologisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge
- Fredrik Ottosson, overlege seksjon for onkologisk urologi, Oslo universitetssykehus (OUS). Ottosson bidro som representant for OUS fram til 04.09.2023, og som frittstående ekspert etter dette (ansatt i Volvat fra 04.09.2023)

Vi takker fagekspertene for stort engasjement, godt samarbeid, gode faglige diskusjoner og viktige innspill.

Det har vært krevende å finne kostnader knyttet til både robotassistert og åpen kirurgi. En stor takk til Lars Martin Rekkedal ved Sykehuset Innlandet Hamar, Stig Müller, Hilde Petrine Opdan Wergeland og Svein Tore Opdan ved Akershus universitetssykehus og Jørn Jackobsen ved Vestfold sykehus for informasjon om kostnader og organisering av robotkirurgi. Vi retter også en stor takk til Helsedirektoratet for hjelp med å få tak i tall fra det nasjonale kostnad per pasient systemet (KPP). Vi takker Åsa Torvund som er ansvarlig for anskaffelser i Helse Sør-Øst. Vi takker også Intuitive, Medtronic og CRM Surgical for innspill og diskusjoner underveis i arbeidet med robotrapportene. Takk til intern fagfelle Eline Aas (FHI og HELED, UiO) som har deltatt i diskusjoner, lest utkast og gitt innspill til denne helseøkonomiske evalueringen.

Begrensninger

Prioriteringskriteriene for helsetjenesten (alvorlighet, ressurs og nytte) kan informeres basert på informasjon i denne rapporten. Rapporten belyser ikke andre aspekter av robotkirurgi.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere, eksperter og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter til hinder for å delta i denne metodevurderingen.

Vi informerer likevel om at alle fagekspertene som har bidratt i metodevurderingen, har fått obligatorisk opplæring og sertifisering i bruk av Intuitive sine robotkirurgi systemer. Dette innebærer at fagekspertene kan ha fått dekket reise og opphold til Intuitives kurs, av Intuitive. En av fagekspertene oppga i tillegg å ha fått honorar fra Intuitive for et foredrag i 2021.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Gunhild Hagen
Ansvarlig helseøkonom

Innledning

Helseøkonomi sin rolle innen prioritering

Helsesektoren må forholde seg til begrensede ressurser og gitte budsjetter. Metodevurderinger brukes som grunnlag for beslutninger om innføring, bruk og revurdering av metoder. Metoder for bruk i norsk helsetjeneste skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier: nytte-, ressurs- og alvorlighet (1). Nytte kan også omtales som helsegevinst for pasient. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Jo større nytte et tiltak har og jo mer alvorlig en tilstand er, jo høyere ressursbruk kan aksepteres (1). Dermed er det behov for å beregne og vurdere ressursbruk i forhold til helsegevinsten for pasienten, og belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse.

En helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer kostnader og helseeffekter av helsetiltak. Hensikten er å gi grunnlag for beslutninger som bidrar til mest mulig effektiv bruk av helsesektorens ressurser, i tråd med nasjonale retningslinjer for prioritering (1). Den anbefalte analysen for å informere prioriteringskriteriene på gruppenivå i Norge, er kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY). En slik analyse er spesielt relevant når et helsetiltak er mer effektivt og samtidig mer kostbart, sammenlignet med alternativet.

Forekomst og behandling av tidlig prostatakraft

Prostatakraft er den vanligste kreftformen blant menn, grunnet høy forekomst av nye tilfeller og også lav dødelighet (2, 3). Om lag 5000 menn får denne diagnosen hvert år og gjennomsnittlig alder ved diagnose er 70 år (4).

Sykdomsforløpet ved prostatakraft varierer fordi noen varianter utvikler seg svært langsomt, med veldig lav dødelighet, mens andre former er mer aggressive, vokser hurtig og ofte sprer seg til skjelettet og andre organer. Dødelighet blant pasienter med lav alvorlighet ved diagnosetidspunktet er om lag som dødelighet til gjennomsnittsbefolkningen. Dødeligheten for pasienter med mer alvorlig sykdom på diagnosetidspunktet er imidlertid betydelig forhøyet (3, 5). Hvis prostatakraftpasienter har spredning til andre organer, er fem års relativ overlevelse så lav som 48 prosent (4).

Behandlingsalternativer for prostatakraft med kurativ intensjon er beskrevet i Helsedirektoratet sitt handlingsprogram (6), og omfatter aktiv overvåkning, kirurgi, stråling og utprøvende behandling. Valg av behandling avhenger av pasientens risiko for tilbakefall og død.

Ved sykdom lokalisert til prostata og forventet levetid over 10 år, anbefales kirurgi, med mindre pasienten har lavrisiko prostatakraft (7). Kirurgisk fjerning av hele prostata med sædblære kalles radikal prostatektomi, og gjøres med helbredende hensikt. Ved kirurgi anbefales robotassistert teknikk (6). I 2022 ble 99,6% av alle registrerte prostatektomier utført med robotassistert teknikk, mens 0,4% ble gjort med åpen kirurgi (Helsedirektoratet, upubliserte tall). Robotassistert teknikk representerer derfor dagens behandling.

Før innføringen av robotassistert kirurgi, ble prostatektomi gjort med åpen kirurgi ved norske sykehus. Laparoskopisk prostatektomi uten bruk av robot er mulig, men har i liten grad blitt gjennomført i Norge.

Helseøkonomiske aspekter av robotkirurgi - hva er evidensgrunnlaget?

Diskusjonen i Norge

Robotkirurgi ved prostatakraft har blitt evaluert i en norsk setting tidligere, Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten leverte et notat i 2006, hvor både klinisk effekt og kostnadseffektivitet ble belyst, de skrev «det er rapportert færre komplikasjoner, mindre urininkontinens og bedre seksualfunksjon ved robotkirurgi sammenlignet med åpen prostatektomi. Dette er funn som bør vurderes i større prospektive studier med standardiserte utfallsmål.» (8). Noen full metodevurdering ble ikke gjennomført på grunn av det svake evidensgrunnlaget.

Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse og omsorgstjenesten vurderte bruk av robotassistert kirurgi i Norge i 2012. Følgende beslutningen ble vedtatt på rådets møte 17. september 2012: «Nasjonalt råd peker på innføring av robotassistert kirurgi som et eksempel på innføring av kostbar teknologi uten tilstrekkelig dokumentasjon av kostnader og nytte. Nasjonalt råd mener at regionale helseforetak som tar i bruk ny og kostbar teknologi, samtidig må påta seg en forpliktelse til å bidra til at medisinske metodevurderinger fremkommer så raskt som mulig. Nasjonalt råd ber om at fagdirektørene ved RHFene foreslår en plan for dokumentasjon for eksempel ved bruk av registre og medisinsk metodevurdering. Som et umiddelbart tiltak forventer nasjonalt råd at alle inngrep som gjøres robotassistert, kodes som dette i Norsk pasientregister. Nasjonalt råd ber Helsedirektoratet vurdere om den sterke økningen i kirurgisk fjerning av prostatakjertelen er i pasientenes interesse.» Dagens medisin rettet lys mot den manglende vurderingen av kostnadseffektivitet (9). Debatten førte videre til at sekretariatets leder Siv Cathrine Høymork skrev en masteroppgave i helseledelse om innføringen av robotkirurgi (10), hun finner «Flere av robotene er finansiert ved gaver. Beslutningstakerne har kjent til at robotteknologien i liten grad bedrer pasientbehandlingen, og at teknologien er kostnadsdrivende. Påviste drivkrefter for innføringen var blant annet strategiske ønsker fra

ledelsen om å beholde eller rekruttere fagfolk og pasientgrunnlag og ønske om å styrkesykehuset i pågående eller kommende organisatoriske prosesser. Press fra fagmiljøer og pasienter har spilt en viss rolle. Tilbudet om gaver har i seg selv påvirket beslutningene flere steder. Informantene ga uttrykk for tro på at operasjonsroboter er framtidsrettet teknologi.»

Over 10 år senere er det fortsatt ikke gjennomført et systematisk arbeid for å dokumentere bruk av og effekten av robotassistert kirurgi på en måte som kan være grunnlag for nasjonale metodevurderinger. Unntaket er NORGAST registeret for gastrokirurgi, som registrerer bruk av robotassistert kirurgi ved tarmkreft.

Folkehelseinstituttet publiserte et kartleggingsnotat i 2022, hvor både effekt og kostnadseffektivitet av robotassistert kirurgi ble belyst på et overordnet nivå (11). Den helseøkonomiske vurderingen inkluderte en oppsummering av publiserte helseøkonomiske evalueringer basert på en publisert oversikt (12). Rapporten inkluderte også et kapittel «Anskaffelser, kostnader og utbredelse i Norge» skrevet av Regionalt kompetansesenter for samordning av medisinsk-teknisk utstyr i Helse Sør-Øst, der kostnader til innkjøp, forbruksmateriell og service knyttet til robotkirurgi blir beskrevet.

Diskusjonen internasjonalt

Både kostnader knyttet til robotkirurgi og kostnadseffektiviteten av robotkirurgi for prostatakreft har vært diskutert internasjonalt. Mens talsmennene legger vekt på at robotkirurgi vil gi bedre ergonomiske forhold for kirurger, mindre blodtap og redusert liggetid for pasienter (13), hevder skeptikerne at robotassistert kirurgi ikke har vist noen helsegevinster for pasienter, samtidig som at det er betydelig dyrere enn alternativene (14).

Disse motstridende perspektivene finnes også i empiriske kostnadsstudier, i metodevurderinger og i publiserte helseøkonomiske evalueringer. Et eksempel på en empirisk kostnadsstudie er en registerstudie («real world evidence») fra England (15), hvor de fant færre liggedager på sykehus og også færre polikliniske konsultasjoner med robotassistert kirurgi sammenlignet med åpen kirurgi. Denne forskjellen i ressursbruk, gjorde at robot assistert kirurgi ble et mindre kostbart alternativ enn åpen kirurgi. En registeranalyse av kostnader fra Danmark fant at robotassistert kirurgi var 1,3 ganger dyrere enn åpen kirurgi, gitt et bredt helsetjenesteperspektiv og gitt en oppfølgingstid på tolv måneder før operasjon og tolv måneder etter operasjon (16). De konkluderte: "Derfor er hovedbidraget til denne studien et viktig bevis på at når man vurderer et bredt helsesektorperspektiv og en lengre tidshorisont enn indeksopptaket, ser ikke bruken av RALP ut til å generere kostnadskonsekvenser som kan oppveie tilleggskostnaden forbundet med indeksoperasjonen.» (16).

Tilsvarende motstridende funn finnes i de helseøkonomiske evalueringene som er publisert til dags dato, dette er godt illustrert i oversiktsartikkelen til Song og kollegaer (13), Figur 4. Av de inkluderte studiene, så fant de fleste at robotassistert kirurgi var både mer kostbar og også resulterte i mer helse, i disse tilfellene var konklusjonen avhengig av antatt terskelverdi. En studie fant at robot var mindre kostbar og mer effektiv enn åpen

kirurgi og to studier fant at robotassistert- og åpen kirurgi hadde lignende effekt, mens robot var mer kostbar. Variasjonen i de estimerte kostnadseffekt brøkene (ICERs) var betydelig. Tilsvarende variasjon i estimerte konsekvenser av robotkirurgi blir også beskrevet i andre oversiktsartikler, deriblant Becerra (17).

Selv om det er vanlig at helseøkonomiske analyser fra ulike land kommer til ulike konklusjoner, var variasjonen her uvanlig stor. For å se nærmere på denne variasjonen, tok vi ut noen enkeltstudier og ekstraherte informasjon på antagelser og/eller data lagt til grunn for klinisk effekt i de helseøkonomiske analysene, tidsperspektiv og konklusjoner på kostnadseffektivitet, jf. Tabell 1. Noen av de inkluderte studiene er basert på helseøkonomiske modeller med varierende tidshorisont, andre er basert på individdata.

Tabell 1: oversikt over noen publiserte helseøkonomiske evalueringer (et utvalg, ikke en systematisk oversikt)

Studie	Land	Antagelser eller data på klinisk effekt	Tidsperspektiv	Resultater i inkrementelle QALYs	Konklusjon kostnadseffektivitet
Hohwu (6)	Danmark	Individdata, målt direkte i et register, ingen antagelser nødvendige. Antall pasienter 231.	1 år	Ingen forskjell i QALYs	Robotassistert kirurgi gir lignende helse for pasientene og er mer kostbart enn åpen kirurgi, robotkirurgi er ikke kostnadseffektivt
Cooperberg (8)	US	Modellbasert analyse. Erektildysfunksjon =50/63=0,79 Urininkontinens ved 12 mnd=9/11=0,81	Livstid	For pasienter med lav risiko, ingen forskjell i QALY	For pasienter med lav risiko, ingen forskjell i helseeffekt, men robot litt mindre kostbar
		Ingen forskjell i biokjemisk tilbakefall		For medium risiko, gevinst på 0,1	Robot litt mer effektiv og litt mindre kostbar enn åpen kirurgi, kostnadseffektiv for pasienter med moderat og høy risiko
		Kan også være andre forskjeller i utfall		For høy risiko, gevinst på 0,1	
De Oliveira (18)	Brasil	Individdata, målt direkte i et register, ingen antagelser nødvendige. Antall pasienter 205. Biokjemisk tilbakefall=143/275=0,52 Erektildysfunksjon =232/631=0,37 Urininkontinens==53/101=0,52	5 år	0,40605	R\$ 22 690,83 per QALY Robotassistert kirurgi er et kostnadseffektivt alternativ til åpen kirurgi
Health Quality Ontario (19)	Canada	Modellbasert analyse, helselatert livskvalitet kalkulert basert på smerteskår rapportert i en RCT	1 år	0,0012	ICER \$5.2 million per QALY, ikke kostnadseffektiv

		Ikke funnet forskjeller i tilbakefall eller overlevelse, derfor valgt et kort tidsperspektiv			
Labban (20)	Storbri-tannia	Modellbasert analyse. Urininkontinens=9%/11%=0,81 Erekttil dysfunksjon=28%/49%=0,57 Dødelighet=0,04%/0,1%=0,4	10 år	0,12	Kostnadseffektiv, mer kostbar, men også mer effektiv, ICER under terskelverdi
Parackal (21)	Canada	Modellbasert analyse. Biokjemisk tilbakefall=0,71 Urininkontinens=0,08/0,12=0,67 Erekttil dysfunksjon=0,40/0,52=0,77	10 år	0,0662	ICER= \$25 704/QALY Kostnadseffektiv, mer kostbar, men gir også mer helse, ICER under terskelverdi

Selv om dette ikke er en systematisk gjennomgang, antyder funnene at konklusjon på kostnadseffektivitet har sterk samvariasjon med hvilke kliniske effektdata man legger til grunn for beregningene. Inkludering av biokjemisk tilbakefall og død virker å drive vurderingen av kostnadseffektivitet. Det er også tydelig at det ikke finnes en omforent forståelse av hvilke helseeffekter man bør inkludere i en helseøkonomisk evaluering av robotkirurgi, eller hvilken tidshorisont man bør legge til grunn.

Med denne bakgrunn, har vi som formål å evaluere kostnadseffektiviteten av robot-assistert kirurgi sammenlignet med åpen kirurgi for pasienter med prostatakraft i Norge, basert på våre estimater for klinisk effekt (22). Vi vil også presentere ulike kostnadsestimater innhentet fra en norsk setting, for å gi et mer helhetlig bilde av kostnadene (vedlegg).

Metode

Oppsett helseøkonomisk evaluering

PICO og analyseoppsett	
Populasjon	65 år gamle menn med moderat til høy risiko sykdom, hvor sykdom er begrenset til prostata. Pasienter som kan tilbys operasjon med kurativ intensjon, der en fjerner prostata og sædblære.
Intervensjon	robotassistert prostatektomi
Komparator	åpen prostatektomi
Utfallsmål	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER), uttrykt i NOK per vunnet QALY
Analyseperspektiv	Helsetjeneste
Tidsperspektiv	Livstid
Diskontering	4% på helseeffekter og kostnader
Modelltype	Markov, sykluser på et år
Sensitivitetsanalyse	En-veis sensitivitet på effekt av robotkirurgi på dødelighet, dvs. varierer hazardraten og ser på effekt av dette på ICER
Scenarioanalyse	Scenarioanalyse for menn på 70 år. 65 år er gjennomsnittsalder i studiene og også gjennomsnittsalder for de som blir operert, 70 år er gjennomsnittlig (median) alder for pasienter i Norge.

Alvorlighet – beregning av absolutt prognosetap

I henhold til alvorlighetskriteriet, øker prioriteten med forventet fremtidig helsetap som følge av sykdommen. Alvorlighet måles i metodevurderinger som «absolutt prognosetap». Absolutt prognosetap er antall framtidige gode leveår (QALY) som en gjennomsnittspasient i en pasientgruppe mister på grunn av sykdommen med dagens standardbehandling, sammenlignet med gjennomsnittet i befolkningen med samme alder. Prognosetapet beregnes uten diskontering.

Absolutt prognosetap er forskjellen mellom forventede gode leveår (QALYs) ved en gitt alder (A) uten sykdommen ($QALY_{s_A}$), og prognose med sykdommen med dagens behandling (P_A) og er beregnet slik:

$$AS = QALY_{s_A} - P_A$$

Til hver beregnet alvorlighetsgrad, er det foreslått en bestemt alternativkostnad. Alternativkostnaden omtales noen ganger som en terskelverdi. Denne sammenhengen mellom beregnet alvorlighetsgrad og alternativkostnad omtales som «Magnussentrappen», etter forslaget til Professor Jon Magnussen ved NTNU (23).

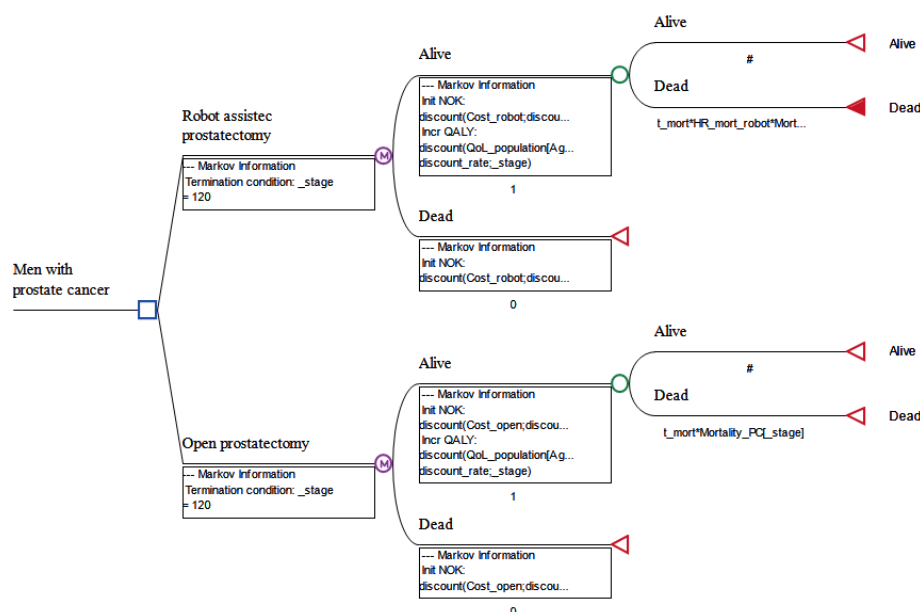
Modellstruktur

En helseøkonomisk modell bør være så enkel som mulig, samtidig som den bør inkludere alle relevante forskjeller mellom intervensjon og komparator som kan være viktige for pasienters helse og for kostnader knyttet til pasientforløpet (24, 25).

Flere ulike helseutfall ble diskutert som kandidater til å inkludere i den helseøkonomiske evalueringen, inkludert urininkontinens, erektil dysfunksjon, tilbakefall av prostatakreft og andre. Selv om vår systematiske litteraturgjennomgang av effektdata inkluderte både randomiserte kontrollerte studier og ikke-randomiserte studier ("real world evidence"), var overlevelse det eneste helsegevinsten for pasienter som vi kunne kvantifisere og verdsette med en rimelig grad av sikkerhet. Estimater for overlevelse ble basert på to ikke-randomiserte studier som hadde justert analysene sine for de fleste viktige konfunderende faktorer (se vår effektrapport for detaljer (22)). Andre aspekter av helse ble ikke inkludert, ettersom vi ikke fant noen godt dokumentert forskjell mellom de to kirurgiske teknikkene basert på de foreliggende studiene.

På denne bakgrunn ble vår helseøkonomiske evaluering strukturert som en enkel Markov modell, hvor pasienter enten var levende eller døde.

Figur 1: Modellstruktur, Markov modell, to tilstander (levende og død)



Analyseparametere

Relativ klinisk effekt

Systematisk kunnskapsoppsummering: I en separat rapport har vi oppsummert randomiserte og ikke-randomiserte sammenlignende studier av effekt av robotkirurgi for prostatakraft (22). Vi fant ingen randomiserte kontrollerte studier som rapporterte på overlevelse. To ikke randomiserte studier ble inkludert. En studie fra USA som inkluderte til sammen 23360 pasienter og en studie fra Sverige som inkluderte 3584 pasienter (26, 27). Resultatene fra disse to studiene ble kombinert, slik at vi fikk et estimat på relativ forbedring i overlevelse på 27% (HR=0.73, 95% CI 0,65-0,81) (22), fra robot-assistert sammenlignet med åpen kirurgi. Dette tilsvarte 15 færre døde per 1000 opererte (95 % KI 20 færre til 11 færre) i løpet av oppfølgingstiden. Overlevelse ble i disse studiene målt ved fem og åtte års oppfølging.

Studiene kontrollerte for noen, men ikke alle mulige konfundere, og det er usikkerhet knyttet til dette estimatet. For menn på 65 år betyr det at dødeligheten endres fra 0,98% til 0,74%. I absolutte tall vil det si en forbedring i overlevelse på 24 per 10000 opererte i det første året etter operasjon.

Til dette estimatet, måtte vi legge noen antagelser om hvordan denne effekten på dødelighet inntreffer i tid. Vi antok, at ettersom prostatakraft utvikler seg langsomt, så er det lite trolig at denne forskjellen i dødelighet skulle gjøre seg gjeldende de første årene etter operasjon. Vi fant det også lite trolig at dette skulle være en varig effekt. Vi antok derfor en lineær gradvis økende effekt fra år null til år fem og så en flat effekt mellom år fem og år åtte etter operasjon, som observert i de to inkluderte effektstudiene.

Den relative effekten på overlevelse legges på pasientenes utgangsrisiko for å dø, slik at vi regner på en absolutt forskjell i dødelighet.

Absolutt effekt

Vi regner ut absolutt effekt ved å kombinere alders og kjønns spesifikk dødelighet i gjennomsnittsbefolkningen med overdødelighet hos prostatakreftpasienter rapportert av Kreftregisteret og reduksjon av dødelighet som vist i avsnittet over. En oversikt over disse ulike input finnes i Tabell 6.

Kostnader

Kostnader knyttet til robotkirurgi omfatter både innkjøp, serviceavtaler, engangsutstyr, helsepersonell, forbruksmateriell, liggedager på sykehus og annet. Det er vanskelig å finne sikre estimater som både er representative for hele landet og som også reflekterer reelle forskjeller mellom intervensjonene og som ikke er påvirket av pasientseleksjon.

Det finnes tre ulike DRGer som brukes for prostatektomi, DRG 324, DRG 335 og DRG 344, av disse er DRG 335 mest brukt med 1146 registreringer i 2023. Disse DRGene brukes både for robotassistert og åpen teknikk. For sammenligning, så gir DRG 335 en kostand på NOK 106 512 basert på 2022 tariffen. Dette er da uten investeringskostnad for de som opereres med robot. Informasjon vi har fått fra Helsedirektoratet ligger i vedlegg. Fordi DRG er lik for de to operasjonsteknikkene, kan den ikke brukes til å sammenligne de to teknikkene.

Basert på vår kjennskap til feltet og sammenligning med norske kostnader beskrevet i vedlegg, vurderer vi det som rimelig å legge til grunn en svensk mikrokostnadsstudie som ble utført av Forsmark og kollegaer som en del av LAPPRO studien (28). Denne studien inngår også i vår systematiske oversikt over effektstudier og bidrar inn i estimatet på dødelighet. Vi har imidlertid tatt ut deres innkjøpskostnad og erstattet denne med vårt eget estimat, som vist under (Tabell 5).

I Tabell 2 viser vi pasientkjennetegn i LAPPRO studien, slik at man kan vurdere i hvilken grad denne studiepopulasjonen er representativ for Norge. Tabellen viser også at selv om dette er en ikke-randomisert studie, så er pasientgruppen som mottar robotassistert kirurgi og åpen kirurgi relativt like med hensyn til viktige konfunderende faktorer som alder, BMI, tumorstørrelse, prostatastørrelse, preoperativ PSA, tumorgrad, sykdomsstadier og type operasjon, samt flere andre variabler relatert til komorbiditet.

Tabell 2: Pasientkarakteristika i LAPPRO (28, 29)

Pasientkarakteristika	Robotassistert	Åpen
Antall pasienter	1835	803
Median alder (år)	63	64
BMI (kg/m ²)	26	26
Utdanningsnivå		
Grunnskole	16 %	21 %
Videregående	28 %	30 %
Yrkesfaglig	12 %	12 %
Universitet/høyskole	43 %	36 %

ASA klasse I	62 %	69 %
ASA klasse II	35 %	29 %
ASA klasse III	2 %	2 %
Tidligere hjerte- og karsykdom	31 %	31 %
Tidligere lungesykdom	13 %	11 %
Tidligere mental lidelse	3,1 %	3,6 %
Diabetes	5,5 %	6,7 %
Tidligere lyskebrokk	14 %	16 %
Tidligere abdominal kirurgi	20 %	21 %
Kontinent før operasjon	87 %	87 %
Erektile fungerende før operasjon	63 %	63 %
Preoperativt sykefravær	44 %	34 %
Preoperativ PSA (ng/ml)	6,1	6,2
Patologisk prostatavekt (g)	42	44
Patologisk T-stadie		
T2	70 %	72 %
T3	28 %	24 %
T4	0,5 %	0,4 %
Patologisk Gleason score		
≤ 7	91 %	92 %
≥ 8	7,6 %	5,3 %
Grad av nervebesparing		
Ingen	29 %	40 %
Unilateral	38 %	21 %
Bilateral	33 %	37 %

Tabell 3 viser forskjeller i ressursforbruk og enhetskostnader for robotassistert og åpen kirurgi som ligger til grunn for kostnadsestimatene og Tabell 4 kostnadsforskjeller i 2016 US dollar.

Tabell 3: Ressursbruk og enhetskostnader i LAPPRO

Variabler	Robotassis- tert	Åpen	Enhetskostnad *
Operasjonstid (min)	172,4	101,5	22 USD/min
Lengde på sykehusopphold (dager)	2,4	3,1	673 USD/dag
Blodtransfusjoner (enheter)	0,19	0,58	142 USD/enhet
Reoperasjoner	0,19	0,23	Type spesifikk
Reinnleggelser (dager)	0,5	0,5	673 USD/dag

* enhetskostnader er oppgitt i USD (2016)

Tabell 4: Kostnadskomponenter ved robotassistert og åpen prostatektomi i LAPPRO

Kostnadskomponenter*		Robotassistert	Åpen
Indexopphold*	Operasjonstid	4 169	2 454
	Lengde på sykehusopphold	1 617	2 074
	Blodtransfusjoner (enheter)	27	83
	Operasjonsutstyr	1 468	102
Total indexopphold*:		7 281	4 713
Konsekvenser	Reoperasjoner	1 003	1 206
	Reinnleggelser (dager)	364	333
Totalt konsekvenser		1 367	1 539
Total**		8 648	6 252

* kostnader er oppgitt i USD (2016) per operasjon.

** kostnad for innkjøp og service av robot er ikke inkludert

I denne studien fant de at den viktigste kostnadsdriveren var innkjøp av robot, belegg på robotsystemet, liggetid og kostnader knyttet til sykefravær fra jobb. Kostnadsestimatene ble vekslet til norske kroner og justert for inflasjon (30, 31).

Investeringskostnader, kostnader knyttet til innkjøp av robot

Tilbudspriser fra Helse Sør-Øst (RHF) for innkjøp av da Vinci modell X i 2020 var for single konsoll-modellen [redacted]. For da Vinci modell X dobbel konsoll har vi tilbudspriser for 2022 [redacted]. Dobbelt konsoll er mest aktuelt ved opplæring. Kostnad per prosedyre er beregnet for en levetid på ti år og er diskontert. Vi har ikke fått volumbaserte priser fra Helse Sør-Øst RHF og derfor har vi ikke inkludert kostnadsreduksjonen knyttet til «Extended use program». I dette programmet gir Intuitive trinnvis tilbakebetaling avhengig av antall operasjoner. Vi har presentert investeringskostnaden for robotkirurgi systemer (da Vinci X singel og da Vinci X dobbel) fra Helse Sør-Øst (Tabell 5). Resultatene er også presentert for kostnad per prosedyre for to ulike scenarier: 200 operasjoner per system per år, og 400 operasjoner per system per år (Tabell 5). Flere detaljer finnes i vår rapport på hysterektomi (32).

Vi har lagt til grunn estimatet fra 2022 basert på 200 operasjoner per robotsystem i året og single konsoll. Vi tror at 200 operasjoner i året er et realistisk gjennomsnittsestimat for Norge. Som vist i Tabell 5, så blir kostnad per prosedyre vesentlig lavere dersom man legger til grunn et høyere volum. Noen sykehus vil ha et pasientgrunnlag som muliggjør 400 operasjoner per robot per år, for disse blir kostnadene lavere. Tilsvarende antar vi at de fleste sykehus vil klare seg med en enkelt konsoll.

Tabell 5: Investeringskostnader for Robot (X modellen), Tilbudspriser fra Intuitive til Helse Sør-Øst (2020 - 2022) (31)

År	Modell	Årlig kostnad over ti års levetid	Per Prosedyrer (200)	Per Prosedyrer (400)
		NOK	NOK	NOK
2020	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2022	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Diskonteringsrente 4%. **inkl.mva, †Tilbudspriser i € eksklusiv.mva, €1= NOK 10,7 for 2020 og €1= NOK 10,16 for 2022

Helserelatert livskvalitet, epidemiologiske datakilder og kostnader

Tabell 6: Estimater brukt i den helseøkonomiske modellen

	Estimat	Kilde
Overlevelse (OS)	HR=0,73, (0.65-0,81)	(22)
Overlevelse prostatakreftpasienter	År Overlevelse 1 99,5% 5 95,8% 10 92,5% 15 86,8%	(4)
Helserelatert livskvalitet hos prostatakreftpasienter	0,88	(32)
Helserelatert livskvalitet hos gjennomsnittsbefolkningen	Tabell fra DMP	(33)
Aldersspesifikk ødelighetsrate menn	Tabell	Tabell fra SSB (34)
Kostnader per pasient operert med robotassistert teknikk	██████████	(26)
Kostnader per pasient operert med åpen teknikk	85 018**	(26)

*Estimat fra LAPPRO, justert for kurs og inflasjon, fratrukket svensk investeringskostnad, pålagt norsk investeringskostnad per prosedyre

** Estimat fra LAPPRO, justert for kurs og inflasjon

Sensitivitets- og scenarioanalyser

Vi kjørte sensitivitetsanalyse på effekten av robotkirurgi på dødelighet for å vise hvordan ICER endres med endringer i dødelighet.

Vi testet også i hvilken grad resultatene endres hvis vi i stedet for å analysere menn på 65 år, analyserer enn på 70 år, som median alder ved diagnose i Norge.

Resultater

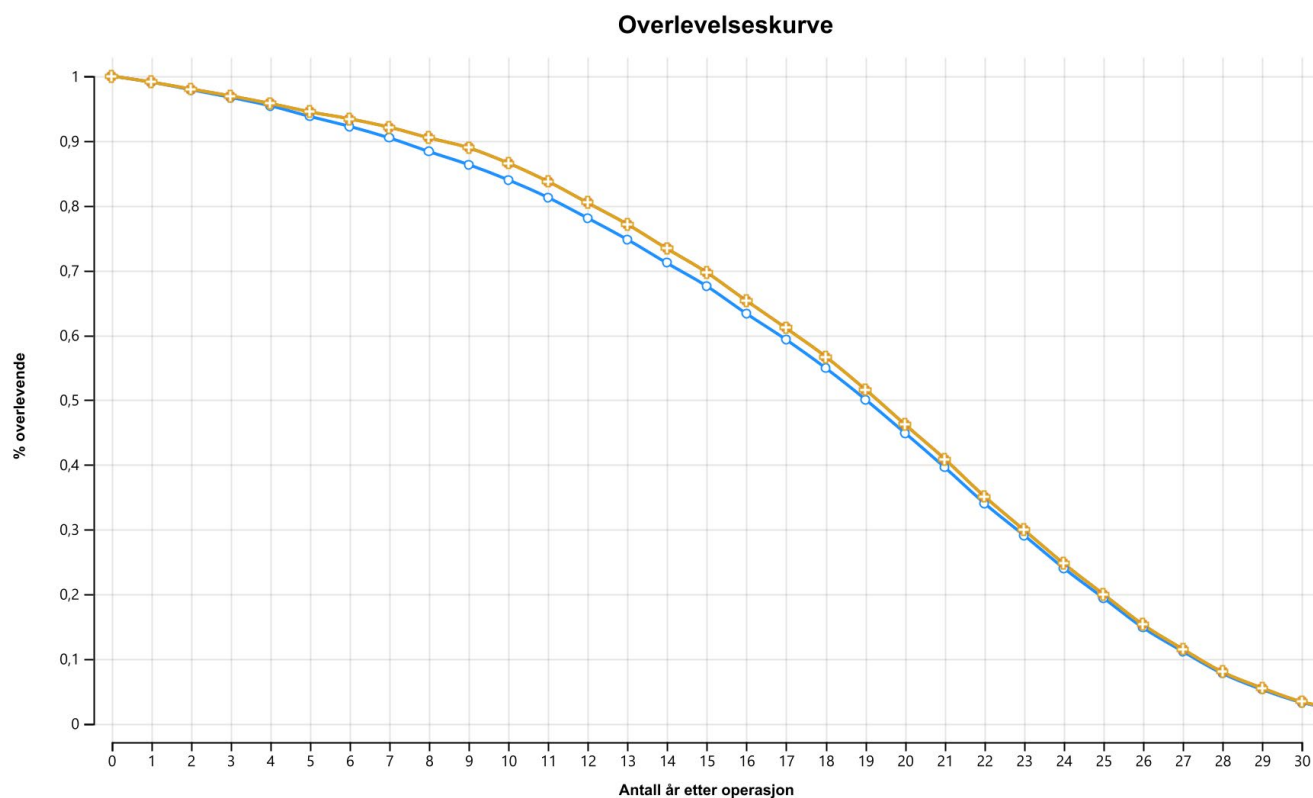
Alvorlighet målt som absolutt prognosetap

Menn på 65 år, har (35). Den udiskonterte forventede levetiden til prostatakreftpasienter i vår modell er 12,22 QALY, dette gir et absolutt prognosetap på 4,1 QALY. Med et tap på 4,1 QALY, impliserer Magnussen utvalget en alternativkostnad på 385 000 NOK/QALY fra et helsetjenesteperspektiv (23).

Forskjeller i estimerte overlevelseskurver

Pasienter behandlet med robotkirurgi i gule firkanter, pasienter behandlet med åpen kirurgi i blå rundinger, figuren viser modellens prediksjon for pasienter som er 65 år gamle ved operasjon.

Figur 2: Estimert overlevelseskurve fra den helseøkonomiske modellen, robotkirurgi i gule firkanter, åpen kirurgi i blå rundinger



Standardanalyse

Vi finner at robotassistert kirurgi gir økte kostnader, men også en økt helsegevinst, jf. Tabell 7.

Tabell 7: Base case resultater

Strategi	Kostnader NOK	Forskjell i kostnader NOK	QALYs	Forskjell i QALYs	ICER (NOK/QALY)
Åpen prostat-ektomi	85 018		8,3317		
Robotassistert prostatektomi	128 366	43 347	8,4843	0,1526	284 063

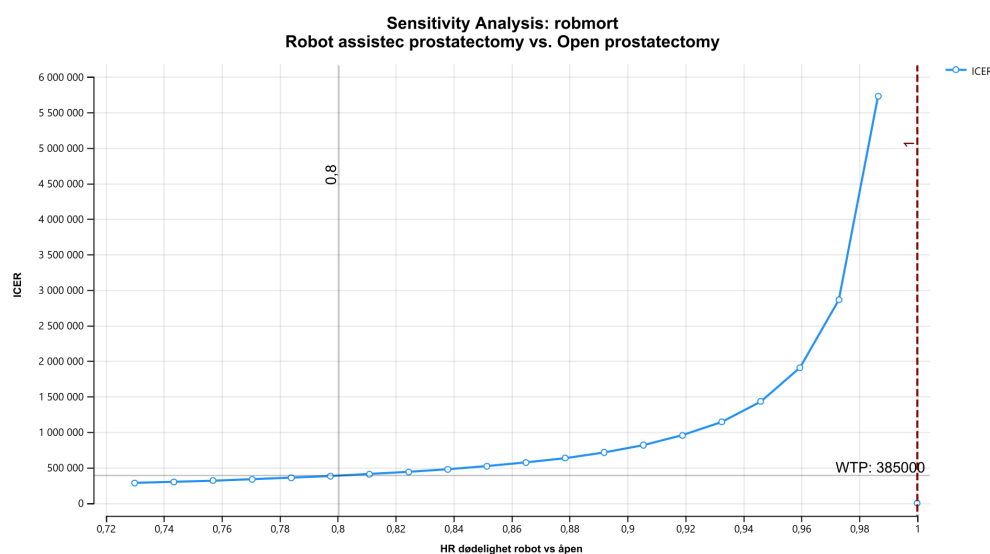
Dersom vi inkluderer sykefravær i beregningen, så blir kostnadsforskjellen mindre mellom de kirurgiske alternativene og ICER går dermed noe ned. Merk imidlertid at vi ikke kjenner alternativkostnaden dette tallet skal sammenlignes med.

Sensitivitetsanalyser

Én-veis sensitivitetsanalyse

En-veis sensitivitetsanalyse på effekten av robotassistert kirurgi på dødelighet viser at robot kan være et kostnadseffektivt alternativ så lenge effekten målt i hasardrate (HR) på dødelighet er under 0,800. Skulle den reelle effekten på dødelighet vise seg å være mindre enn dette (dvs numerisk større), så vil ICER for robot ligge over den antatte alternativkostnaden på NOK 385 000 per QALY (Figur 3, Tabell 9)

Figur 3: Sensitivitetsanalyse: effekten av robotkirurgi på dødelighet på ICER:



Effekt av startalder

Resultatene i tabellene over er basert på at vi analyserer pasienter som er 65 år gamle ved oppstart, 65 år er en god representasjon for pasientene inkludert i effektstudiene. Gjennomsnittsalder for pasienter med prostatakreft i Norge er imidlertid 70 år. Hvis vi i stedet analyserer kostnadseffektivitet for pasienter på 70, så får dette to effekter; sykdommen får et absolutt prognosetap på 3,524 QALY (prognose på 9,446 mot 12,9700 i normalbefolkningen), hvis vi følger forslaget fra Magnussen gruppen, så skifter alternativkostnaden ned til NOK 275 000/QALY. Etersom vi også vinner mer på å forebygge død hos pasienter med høyere sannsynlighet for å dø, så blir også effekten av robotkirurgi større (QALY gevinst på 0,206), og ICER blir noe lavere (NOK 210 223 /QALY). Å analysere på 70 åringer, heller enn 65 åringer, endrer imidlertid ikke konklusjonen med hensyn til kostnadseffektivitet, selv om det endrer sykdommens alvorlighet.

Diskusjon

Vi har i denne studien estimert kostnaden ved robotassistert og åpen kirurgi og evaluert i hvilken grad robotassistert kirurgi kan vurderes til å være et kostnadseffektivt alternativ til åpen kirurgi. Vi finner at robotassistert kirurgi ved prostatakraft er mer kostbart enn åpen kirurgi, men at denne økte kostanden trolig også kan forsvares av en økt hel-segevinst for pasienter i form av gode leveår (QALY).

At robotassistert kirurgi er mer kostbart enn åpen kirurgi sammenfaller med den danske registerstudien på kostnader nevnt i innledningen (16), men er motsatt av den engelske (15). Av disse to registerstudiene, har den danske et forskningsdesign som gjør at den har større intern validitet enn den engelske (15). Den danske har også større ekstern validitet for Norge.

Kostnader knyttet til robotkirurgi avhenger av mange faktorer, og variasjoner i bruk av de ulike faktorene kan variere mellom sykehus. Variasjonen stammer fra valg av engangsinstrumenter, bruk av personell og sammensetning, antall og type prosedyrer utført på roboten. I tillegg er det forskjeller i prismodeller, inkludert ulike leasing- og volumbaserte tilbakebetalingsordninger som tilbys av produsenten. Hvorvidt robotassistert kirurgi er mer eller mindre kostbart enn åpen kirurgi, avhenger av forutsetninger som er gjort med hensyn til robotens forventede levetid, antall prosedyrer og bemanning. For høyvolumsentre eller avdelinger som er svært kostnadsbevisste, kan kostnadene ved robotkirurgi være lavere. Tilsvarende, for sykehus som betjener færre pasienter, kan de mangle et tilstrekkelig antall pasienter til å nå volumet som kreves for at robotassistert skal nå dette kostnadsnivået.

Som vist i Tabell 1 og Figur 4, ser de veldig ulike konklusjonene i de publiserte helseøkonomiske evalueringene ut til å være et resultat av det sparsommelige evidensgrunnlaget for den kliniske effekten av robotsystemer. I mangel på solid evidens, kommer tolkning og skjønn inn i bildet. Fra et helseøkonomiske perspektiv, gir dette rom for ulike antakelser om forholdet mellom surrogate utfallsmål (eksempelvis biokjemisk tilbakefall, resultater på en smerteskår, antall fjernede lymfeknuter eller kirurgisk margin) og harde utfallsmål som tilbakefall av kreft og dødelighet.

Litteraturen tyder på en økning i erektil dysfunksjon og urininkontinens etter en prostektomi (34, 37). Flere helseøkonomiske evalueringer har inkludert en reduksjon i urininkontinens og erektil dysfunksjon etter bruk av robotassistert teknikk, sammenlignet med åpen kirurgi (jf. Tabell 1). Vår rapport på klinisk effekt av robotkirurgi fant ingen slik sammenheng (22). Hvis denne effekten er reell, så er dette en svært viktig effekt av

denne kirurgiske modaliteten. (22). Dersom nye studier skulle vise at robotassistert prostatektomi også er gunstig for urininkontinens og erektil dysfunksjon, bør analysen vår oppdateres for å inkludere disse effektene. En inklusjon av disse effektene ville gjøre at robotkirurgi kom enda bedre ut med hensyn til kostnadseffektivitet, det ville imidlertid ikke endret konklusjonen.

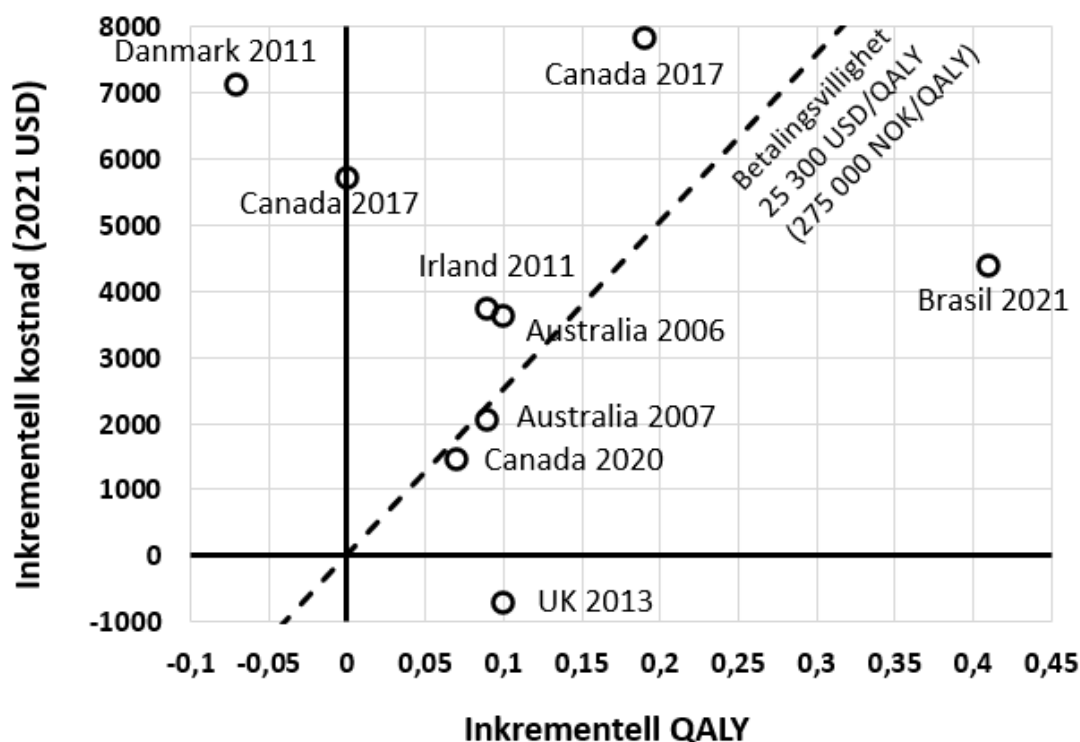
Vi har funnet at bruk av robotsystemer fører til lavere total dødelighet. En annen systematisk oversikt har også kommet til samme konklusjon (38). Estimater vårt på dødelighet er utelukkende basert på funn fra to ikke-randomiserte studier, en fra USA og en fra Sverige. Begge disse studiene har kontrollert for noen viktige konfunderende faktorer, men ikke alle konfunderende faktorer identifisert av vår klinisk ekspertgruppe. Samlet sett, har vi vurdert estimatene til å ha moderat tillit. Moderat tillit til dokumentasjonsgrunnlaget innebærer at «Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynlig nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten» (39). Ettersom dette er ikke-randomiserte studier, kan tilstedeværelsen av ukontrollerte konfunderende faktorer som kan medføre skjevhet i estimatene, ikke utelukkes. Ved tolkningen av funnene, bør dette tas i betraktning.

Videre vil vi påpeke at sensitivitetsanalysen viser at konklusjon på kostnadseffektivitet er svært følsom for effekten på dødelighet, dersom den reelle effekten (HR) skulle vise seg å være mellom 0,99 og 0,80 (hovedanalysen HR=0,73), så vil ICER være lavere enn antatt terskelverdi. Til estimatet på dødelighet, har vi lagt til grunn antagelsen om hvordan denne effekten inntreffer i og over tid. Våre antagelser er usikre og basert på anslag, heller enn solide data.

Modellen består av to helsetilstander, i live og død. Det kunne vært argumentert for at tilbakefall skulle vært inkludert som en egen helsetilstand, da forskjeller i død, helt eller delvis, kommer som følge av unngåtte tilbakefall. At vi ikke direkte har modellert tilbakefall av kreft, får størst påvirkning på kostnader, og utelatelse av denne kostnadskomponenten medfører at vi kan underestimere kostnadseffektiviteten av robotassistert kirurgi. Hurtigmatodevurderinger gjort av Statens legemiddelverk antyder at kostnader ved tilbakefall kan ligge i størrelsesordenen 22,661 og 70,587 per år for oppfølging avhengig av behandlingsregime og type tilbakefall, legemiddelkostnader i størrelsesordenen 766,406 til 930,960 per år og annen oppfølging mellom 150,111 og 173,342 (40). Vi må imidlertid her påpeke at vi har funnet en effekt på biokjemisk tilbakefall som vi har lav eller svært lav tillit til (22). Lav eller svært lav tillit betyr at «Vi har begrenset tillit til effektestimater: effektestimater kan være vesentlig ulikt den sanne effekten.» og svært lav kvalitet «Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten» (39). I en slik situasjon, hvor størrelsen på effekten er svært usikker, så er det vanskelig å vite hva slags estimer som skal legges til grunn. Grunnet den store usikkerheten og på grunn av at robotkirurgi allerede ser ut til å være kostnadseffektivt uten denne effekten, så har det liten verdi å inkludere denne effekten med hensyn til endringer i konklusjonen. Vi anerkjenner allikevel at effekten på dødelighet må komme som et resultat av unngåtte tilbakefall, selv om vi ikke kjenner størrelsen på effekten av robotkirurgi på tilbakefall. Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering er ikke inkludert fordi oppfølgingen er antatt lik for de to kirurgiske alternativene. Til tross for disse begrensningene,

er også våre inkrementelle kostnader innenfor et plausibelt intervall sammenlignet med funnene i Figur 4.

Figur 4: Inkrementell kostnad versus inkrementell QALY i ni helseøkonomiske analyser som sammenligner robotassistert og åpen prostatektomi. Stiplet linje viser antatt betalingsvillighet (275 000 NOK/QALY). Dataene er hentet fra en oversiktsartikkel av Song og kolleger (13).



Vi har i denne rapporten ikke inkludert probabilistiske analyser, inkludert analyser av verdien av ny informasjon («value of information»). Årsaken til dette er at i dette spesifikke tilfellet, så er mesteparten av usikkerheten i konklusjonene knyttet til muligheten for systematisk feil («bias or systematic error»), ikke stokastisk usikkerhet. Når fordelinger tildeles parametere i en helseøkonomisk modell, så baseres disse på den stokastiske usikkerheten til estimatet, ikke på muligheten for systematisk feil. For robotkirurgi til prostatakraft, så er det designusikkerheten som ligger i de ikke-randomiserte studiene som bidrar til usikkerhet, den stokastiske usikkerheten som illustrert i konfidensintervallene, er imidlertid ikke så stor. En slik analyse vill derfor gitt et feilaktig bilde av usikkerheten i dette tilfellet, vi har i stedet prestert usikkerheten i denne parameteren ved en en-veis sensitivitetsanalyse hvor vi har latt effekten gå helt ned til 1 (dvs ingen effekt).

Når det gjelder videre forskning, ville det vært svært gunstig med nye studier av effekten av robotassistert kirurgi på tilbakefall og død av prostatakraft. Slike studier kan også gjøres basert på informasjon fra register. Hvis/når ny informasjon om effekten av robotassistert kirurgi på tilbakefall og andre helseutfall foreligger, bør den helseøkonomiske evalueringen oppdateres.

Konklusjon

Dersom man legger til grunn en relativ reduksjon i dødelighet på 27%, som estimert i vår systematiske oppsummering av effekt, så kan robotkirurgi være et kostnadseffektivt alternativ til åpen kirurgi for pasienter med prostatakraft som er aktuelle for operasjon.

Gevinsten i overlevelse er basert på to ikke-randomiserte studier. På tross av at studiene har kontrollert for flere konfunderende faktorer, kan vi ikke utelukke at effekten på overlevelse skyldes andre faktorer enn robotkirurgi. Dersom denne effekten på overlevelse skulle vise seg å være mindre, så kan den økte kostnaden til robotkirurgi ikke forsvares på bakgrunn av helsegevinst hos pasienter. Konklusjonen på kostnadseffektivitet av robotkirurgi er dermed helt avhengig av hva man legger til grunn om klinisk effekt av robotassistert kirurgi sammenlignet med åpen kirurgi.

Referanser

1. Meld. St. 34 (2015–2016). Verdier i pasientens helsetjeneste— Melding om prioritering. : Helse- og omsorgsdepartementet; 2016 [cited 2024 06.06]. Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>.
2. Kvåle R, Møller B, Angelsen A, Dahl O, Fosså SD, Halvorsen OJ, et al. Regional trends in prostate cancer incidence, treatment with curative intent and mortality in Norway 1980-2007. *Cancer Epidemiol.* 2010;34(4):359-67.
3. Aas K, Axcrona K, Kvåle R, Møller B, Myklebust T, Axcrona U, et al. Ten-year Mortality in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer in Norway. *Urology.* 2017;110:140-7.
4. Cancer in Norway 2023. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Cancer Registry of Norway. Norwegian Institute of Public Health.; 2024.
5. Prostatakraft: Kreftregisteret; [cited 2024 12.06]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Prostatakraft/>.
6. Prostatakraft – handlingsprogram. Kapittel 8. Behandling med kurativ intensjon: HelseDirektoratet; [cited 2024 07.05]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/prostatakraft-handlingsprogram/behandling-med-kurativ-intensjon/behandlingsmuligheter>.
7. Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakraft. Årsrapport 2021: Kreftregisteret; [cited 2024 04.06]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2022/arsrapport-2021-nasjonalt-kvalitetsregister-for-prostatakraft.pdf>.
8. Graff BA, Nordrehaug IN. Robotassistert kirurgi ved prostatakraft. Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten; 2006.
9. Etterlyser kostnytte av robotkirurgi. *Dagens medisin.* 2012.
10. Høymork SC. Innføring av operasjonsroboter i spesialisthelsetjenesten. Kunnskapsbasert helsetjeneste - eller "toys for boys"? : Universitetet i Oslo; 2013.
11. Folkehelseinstituttet. Notat om robotassistert kirurgi: Kartlegging av kunnskapsgrunnlag for videre strategiarbeid. 2022.
12. Bai F, Li M, Han J, Qin Y, Yao L, Yan W, et al. More work is needed on cost-utility analyses of robotic-assisted surgery. *J Evid Based Med.* 2022;15(2):77-96.
13. Song C, Cheng L, Li Y, Kreaden U, Snyder SR. Systematic literature review of cost-effectiveness analyses of robotic-assisted radical prostatectomy for localised prostate cancer. *BMJ Open.* 2022;12(9):e058394.
14. Biehn Stewart S, Reed SD, Moul JW. Will the future of health care lead to the end of the robotic golden years? *Eur Urol.* 2014;65(2):325-7; discussion 7-8.
15. Hughes D, Camp C, O'Hara J, Adshead J. Health resource use after robot-assisted surgery vs open and conventional laparoscopic techniques in oncology: analysis of English secondary care data for radical prostatectomy and partial nephrectomy. *BJU Int.* 2016;117(6):940-7.

16. Hyldgård VB, Laursen KR, Poulsen J, Søgaard R. Robot-assisted surgery in a broader healthcare perspective: a difference-in-difference-based cost analysis of a national prostatectomy cohort. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015580.
17. Becerra V, Ávila M, Jimenez J, Cortes-Sanabria L, Pardo Y, Garin O, et al. Economic evaluation of treatments for patients with localized prostate cancer in Europe: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(1):541.
18. de Oliveira RAR, Guimarães GC, Mourão TC, de Lima Favaretto R, Santana TBM, Lopes A, et al. Cost-effectiveness analysis of robotic-assisted versus retropubic radical prostatectomy: a single cancer center experience. *J Robot Surg*. 2021;15(6):859-68.
19. Robotic Surgical System for Radical Prostatectomy: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(11):1-172.
20. Labban M, Dasgupta P, Song C, Becker R, Li Y, Kreaden US, et al. Cost-effectiveness of Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer in the UK. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e225740.
21. Parackal A, Tarride JE, Xie F, Blackhouse G, Hoogenes J, Hylton D, et al. Economic evaluation of robot-assisted radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy for prostate cancer treatment in Ontario, Canada. *Can Urol Assoc J*. 2020;14(8):E350-e7.
22. Gaustad JV, Smedslund G, Hestevik CH, Risstad H, Hagen G, Harboe I, et al. Robotassistert prostatektomi ved prostatakrefte: En metodevurdering Folkehelseinstituttet 2024.
23. På ramme alvor. Alvorlighet og prioritering.; 2015.
24. Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--2. *Value Health*. 2012;15(6):804-11.
25. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health*. 2003;6(1):9-17.
26. Wang Y, Gieschen H, Greenberger M, Yu X, Tian G, VanderWalde N, et al. Survival After Robotic-assisted Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: An Epidemiologic Study. *Ann Surg*. 2021;274(6):e507-e14.
27. Lantz A, Bock D, Akre O, Angenete E, Bjartell A, Carlsson S, et al. Functional and Oncological Outcomes After Open Versus Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localised Prostate Cancer: 8-Year Follow-up. *Eur Urol*. 2021;80(5):650-60.
28. Forsmark A, Gehrman J, Angenete E, Bjartell A, Björholt I, Carlsson S, et al. Health Economic Analysis of Open and Robot-assisted Laparoscopic Surgery for Prostate Cancer Within the Prospective Multicentre LAPPRO Trial. *Eur Urol*. 2018;74(6):816-24.
29. Nyberg M, Hugosson J, Wiklund P, Sjöberg D, Wilderäng U, Carlsson SV, et al. Functional and Oncologic Outcomes Between Open and Robotic Radical Prostatectomy at 24-month Follow-up in the Swedish LAPPRO Trial. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(5):353-60.
30. Valutakalkulator [Available from: <https://www.norges-bank.no/tema/Statistikk/Valutakurser/?tab=currency&id=USD>].
31. Priskalkulator [cited 2024 15.03]. Available from: <https://www.ssb.no/kalkulatorer/priskalkulator>.
32. Hestevik CH, Chaudhry FT, Gaustad JV, Smedslund G, Harboe I, Hamidi V, et al. Robotassistert hysterektomi: En fullstendig metodevurdering Folkehelseinstituttet; 2024.
33. Torvund Å. Prosjektleder. Teknologi- og innovasjonsklinikken, Medisin teknologisk avdeling. Seksjon for Plan- og anskaffelse. Oslo universitetssykehus HF 2024.
34. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Madalinska JB, Kirkels WJ, Habbema JD, et al. Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int J Cancer*. 2005;116(2):291-6.

35. Tools for severity calculation and age adjustment: Direktoratet for medisinske produkter; [cited 2024 16.05]. Available from: <https://www.dmp.no/en/public-funding-and-pricing-of-medicines/single-technology-assessments/submission-of-documentation-for-single-technology-assessment-of-pharmaceuticals/template-for-submission-of-documentation-for-the-single-technology-assessment-of-pharmaceuticals>.
36. Døde: Statistics Norway; [cited 2014 21.05]. Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/fodte-og-dode/statistikk/dode>.
37. Screening for prostatakraft. Dokumentasjonsgrunnlaget for den helsemessige effekten ved rutinemessig screening Senter for Medisinsk Metodevurdering; 1999.
38. Leitao MM, Jr., Kreaden US, Laudone V, Park BJ, Pappou EP, Davis JW, et al. The RECURSE Study: Long-term Oncologic Outcomes Associated With Robotically Assisted Minimally Invasive Procedures for Endometrial, Cervical, Colorectal, Lung, or Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2023;277(3):387-96.
39. Vist G, Sæterdal I, Vandvik PO, Flottorp S. Gradering av kvaliteten på dokumentasjonen. *Norsk epidemiologi.* 2013;23(2).
40. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten ID2018_014: Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikkemetastatisk prostatakraft (nmCRPC). Statens legemiddelverk; 2020.

Vedlegg

Kostnad per pasient (KPP)

Kostnader fra det nasjonale kostnad per pasient systemet (KPP) oppgitt av Helsedirektoratet, tall fra 2022

Robotassistert		Operasjon	Anestesi	Sengepost/ Felles	Intensiv	Lab	Totalt
Antall	1 656						
LOS	1,94						
KPO	127 217	73 646	21 105	21 258	6 297	4 911	127 217
Alder	66,82						
DRG:							
334	503						
335	1 142						
344	11						

Åpen kirurgi		Operasjon	Anestesi	Sengepost/ Felles	Intensiv	Lab	Totalt
Antall	6						
LOS	2,2						
KPO	100 571	48 355	22 850	24 409	2 534	2 424	100 571
Alder	66,5						
DRG:							
334	1						
335	4						
344	1						

Norske kostnadsestimater for de ulike operasjonsteknikkene

For å finne informasjon om kostnader knyttet til de ulike operasjonsteknikkene i Norge, har vi fått hjelp fra Helsedirektoratet, som har gitt oss estimater fra den nasjonale kostnad per pasient modellen (KPP). Vi har også fått informasjon fra Lars Martin Rekkedal ved Hamar sykehus og tall innhentet av Jørn Jackobsen ved Vestfold sykehus.

Vi har vært i dialog med Hilde Petrine Opdan Wergeland og Svein Tore Opdan, som er ansvarlige for KPP ved A-hus, A-hus sin KPP modell er under revisjon, vi har derfor ikke mottatt tall fra Ahus. Estimer fra A-hus sin nye KPP modell for robotkirurgi vil etter-sendes når de er klare og hvis det ansees som relevant.

Vi har også mottatt informasjon om historiske anskaffelsespriser fra Åsa Torvund som er ansvarlig for anskaffelser i Helse Sør-Øst. En ny anskaffelse pågår nå, tilbudspriser kan dermed ha endret seg. Hvis relevant, så kan denne informasjonen ettersendes når den er klar.

Ettersom åpen kirurgi ikke har vært standard praksis for prostektomi på mange år, har det vært vanskelig å få god informasjon om kostnaden knyttet til denne teknikken. Åpen kirurgi blir i liten grad gjort i Norge, KPP tallene viser at seks operasjoner ble utført i 2023. I tillegg til at det er et lite antall operasjoner, er grunn til å tro at disse seks operasjonene har blitt utført på en svært selektert gruppe pasienter. Estimaterne på kostnader for åpen kirurgi fra Vestfold (Jørn Jackobsen), er gode og basert på flere pasienter, men estimatene er noe gamle, det siste året med observasjoner for åpen kirurgi er her 2012. Klinisk praksis og kostnadsbildet kan ha endret seg vesentlig over denne tidsperioden. Hamar sykehus har ikke gjennomført åpne prostektomi på mange år, estimatene herfra er basert på «beste gjettning» og ikke på solide data.

Når vi ser informasjonen fra disse kildene under ett og i sammenheng med en svensk mikrokostnadsstudie av Forsmark og kollegaer (28), så danner det seg likevel et relativt tydelig bilde av kostnadene, jf. Tabell 10. Vi gjør oppmerksom på at det ikke har vært mulig å splitte opp estimatene i sine relevante komponenter på en konsistent måte på tvers av kildene.

Innhentede kostnadsestimater

Norske kostnadsestimater og estimatene til Forsmak er vist i Tabell 10. På tross av ulike kilder, tilnærminger og annet, så er estimatene relativt samstemte. Forsmark har en mye høyere kostnad knyttet til innkjøp enn de norske kildene, Forsmark er også den eneste kilden som muliggjør estimat på kostnad knyttet til sykefravær. Samlet sett, så ser robot ut til å være noe mer kostbart enn åpen teknikk.

Tabell 8: Oversikt over kostnader knyttet til de to operasjonsteknikkene, rapportert per pasient

Robot	KPP	Hamar**	Vestfold*
Indexopphold uten innkjøp	127 217	68 536	83 927

Åpen	KPP	Hamar**	Vestfold*
Indexopphold	100 571	81 619	87 639

* justert fra 2012 til 2023 basert på SSB kalkulator

**Se detaljer i Robotassistert hysterektomi: En fullstendig metodevurdering, C. H. Hestevik, F. T. Chaudhry, J. V. Gaustad, G. Smedslund, I. Harboe, V. Hamidi, et al., Folkehelseinstituttet 2024

En-veis sensitivitet på dødelighet (tabellformat)

Tabell 9: Sensitivitetsanalyse: effekten av robotkirurgi på dødelighet på ICER

HR dødelighet robot vs åpen	ICER (NOK/QALY)
0,73	283 347
0,74	298 430
0,76	315 189
0,77	333 919
0,78	354 991
0,80	378 872
0,81	406 165
0,82	437 657
0,84	474 398
0,85	517 820
0,87	569 925
0,88	633 611
0,89	713 217
0,91	815 569
0,92	952 037
0,93	1 143 094
0,95	1 429 680
0,96	1 907 323
0,97	2 862 610
0,99	5 728 473
1,00	Går mot uendeling når HR går mot 1 (dvs ingen effekt)

Markov trace

Tabell 10: Markov trace 65 år gamle menn

Robot				Åpen					
År etter operasjon	% Levende	% Døde	Kummulativ NOK	Kummulativ QALY	% Levende	% Døde	Kummulativ NOK	Kummulativ QALY	
0	1	0	128366	0	1	0	85018	0	
1	0,9911 76767	0,0088 23233	128366	0,680175 995	0,9907 12386	0,00 9288	85018	0,679857	
2	0,9800 75691	0,0199 24309	128366	1,326866 471	0,9790 32517	0,02 0967	85018	1,325859	
3	0,9692 93242	0,0307 06758	128366	1,941843 216	0,9670 64771	0,03 2935	85018	1,939422	
4	0,9580 25645	0,0419 74355	128366	2,526293 136	0,9538 3925	0,04 6161	85018	2,521318	
5	0,9454 38436	0,0545 61564	128366	3,080880 645	0,9381 73995	0,06 1826	85018	3,071645	
6	0,9337 31352	0,0662 68648	128366	3,605586 535	0,9222 60117	0,07 774	85018	3,589904	
7	0,9209 72589	0,0790 27411	128366	4,103217 461	0,9049 9708	0,09 5003	85018	4,078903	
8	0,9051 78954	0,0948 21046	128366	4,573503 153	0,8837 37254	0,11 6263	85018	4,538049	
9	0,8896 9438	0,1103 0562	128366	5,017965 348	0,8630 27968	0,13 6972	85018	4,969189	
10	0,8657 3861	0,1342 6139	128366	5,433825 613	0,8397 90213	0,16 021	85018	5,372585	
11	0,8375 58758	0,1624 41242	128366	5,820675 598	0,8124 54983	0,18 7545	85018	5,74784	
12	0,8050 34867	0,1949 65133	128366	6,178202 439	0,7809 05917	0,21 9094	85018	6,094651	
13	0,7711 16326	0,2288 83674	128366	6,507493 939	0,7480 04001	0,25 1996	85018	6,414073	
14	0,7340 20063	0,2659 79937	128366	6,808888 363	0,7120 19608	0,28 798	85018	6,706434	
15	0,6969 94306	0,3030 05694	128366	7,084072 36	0,6761 03608	0,32 3896	85018	6,97337	

16	0,6531 82122	0,3468 17878	128366	7,308102 47	0,6336 04586	0,36 6395	85018	7,190685
17	0,6114 23077	0,3885 76923	128366	7,509744 282	0,5930 97166	0,40 6903	85018	7,386283
18	0,5659 10512	0,4340 89488	128366	7,689198 299	0,5489 48729	0,45 1051	85018	7,560359
19	0,5155 6053	0,4844 3947	128366	7,846398 012	0,5001 07865	0,49 9892	85018	7,712847
20	0,4620 96019	0,5379 03981	128366	7,981876 697	0,4482 45821	0,55 1754	85018	7,844265
21	0,4081 89251	0,5918 10749	128366	8,096947 984	0,3959 54777	0,60 4045	85018	7,955887
22	0,3505 04521	0,6494 95479	128366	8,191957 191	0,3399 99006	0,66 0001	85018	8,048048
23	0,2993 67078	0,7006 32922	128366	8,269983 806	0,2903 94283	0,70 9606	85018	8,123736
24	0,2473 6231	0,7526 3769	128366	8,331976 272	0,2399 4823	0,76 0052	85018	8,183871
25	0,1994 66854	0,8005 33146	128366	8,380042 804	0,1934 88323	0,80 6512	85018	8,230497
26	0,1530 88469	0,8469 11531	128366	8,415514 438	0,1485 00017	0,85 15	85018	8,264905
27	0,1147 82146	0,8852 17854	128366	8,441087 322	0,1113 41832	0,88 8658	85018	8,289712
28	0,0798 83408	0,9201 16592	128366	8,458200 419	0,0774 89098	0,92 2511	85018	8,306312
29	0,0546 76992	0,9453 23008	128366	8,469463 14	0,0530 38183	0,94 6962	85018	8,317237
30	0,0336 64703	0,9663 35297	128366	8,476130 903	0,0326 55686	0,96 7344	85018	8,323705
31	0,0214 88496	0,9785 11504	128366	8,480223 302	0,0208 44431	0,97 9156	85018	8,327675
32	0,0125 50005	0,9874 49995	128366	8,482521 475	0,0121 7385	0,98 7826	85018	8,329904
33	0,0060 6865	0,9939 3135	128366	8,483590 031	0,0058 86758	0,99 4113	85018	8,33094
34	0,0027 92702	0,9972 07298	128366	8,484062 852	0,0027 08998	0,99 7291	85018	8,331399
35	0,0013 48634	0,9986 51366	128366	8,484282 401	0,0013 08212	0,99 8692	85018	8,331612

Merk at kostnaden ikke øker over tid fordi vi kun har med kostnader knyttet til kirurgi ved oppstart av analysen. Helseeffektene påløper imidlertid over hele tidsperioden.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Oktober 2024
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider
www.fhi.no

RAPPORT

2024

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Robotassistert hysterektomi

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Robotassistert hysterektomi: En fullstendig metodevurdering

English title Robot assisted hysterectomy: A health technology assessment

Ansvarlig Guri Rørtveit, direktør

Forfattere Christine Hillestad Hestevik prosjektleder,
Fawaz Tariq Chaudhry (ansvarlig helseøkonom)
Jon-Vidar Gaustad,
Geir Smedslund
Ingrid Harboe
Vida Hamidi
Gunhild Hagen
Hilde Rissstad

ISBN 978-82-8406-447-5

Publikasjonstype Fullstendig metodevurdering

Antall sider 77 (96 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Beslutningsforum for nye metoder

Emneord(MeSH) Hysterectomy; Robotic Surgical Procedures

Sitering Hestevik CH, Chaudhry FT, Gaustad JV, Smedslund G, Harboe I, Hamidi V, Hagen G, Rissstad H. Robotassistert hysterektomi: En fullstendig metodevurdering . [Robot assisted hysterectomy: A health technology assessment] –2024. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2024.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	10
FORORD	13
INNLEDNING	16
Beskrivelse av problemet	16
Beskrivelse av tiltaket	17
Hvorfor det er viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen	18
Mål og problemstilling	19
METODE	20
Prosjektplan	20
Inklusjonskriterier	20
Litteratursøk	22
Utvelging av studier	22
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	23
Uthenting av data	24
Analyser	24
Vurdering av tillit til resultatene	26
Organisering	27
Involvering av kliniske fageksperter, brukerrepresentanter og andre interessenter	27
RESULTATER	29
Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier	29
Beskrivelse av de inkluderte studiene	30
Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene	33
Effekter av tiltak	36
ORGANISERING	49
DISKUSJON	60
Hovedfunn	60
Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelig?	61

Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?	62
Styrker og svakheter ved denne metodevurderingen	64
Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier	66
Helseøkonomi	66
Resultatenes betydning for praksis	69
Kunnskapshull	71
KONKLUSJON	72
REFERANSER	73
VEDLEGG 1: SØKESTRATEGI	78
VEDLEGG 2: BRUK AV MASKINLÆRING	81
VEDLEGG 3: STUDIER EKSKLUDERT ETTER FULLTEKSTVURDERING	82
VEDLEGG 4: TILLIT TIL DOKUMENTASJONEN OG STYRKEBEREGNING	91

Hovedbudskap

I denne metodevurderingen har vi oppsummert kunnskapsgrunnlaget for robotassistert hysterektomi. Vi inkluderte ni studier om hysterektomi ved endometriekreft, som sammenlignet robotassistert med konvensjonell laparoskopisk og/eller åpen hysterektomi. Vi fant ingen studier om benigne indikasjoner som møtte inklusjonskriteriene våre.

Vi fant at robotassistert, sammenlignet med laparoskopisk hysterektomi, muligens fører til:

- Kortere operasjonstid
- Liten eller ingen forskjell i blodtap
- Lavere 30 dagers dødelighet
- Kortere sykehusopphold

Vi fant at robotassistert, sammenlignet med åpen hysterektomi, muligens fører til:

- Redusert 30- og 90-dagers dødelighet
- Kortere sykehusopphold
- Færre reinnleggelser
- Økt fem års overlevelse

Resultatene indikerer mulige fordeler ved robotassistert hysterektomi for en del utfall, men kunnskapsgrunnlaget er for svakt til å konkludere sikkert.

Kostnader knyttet til investering, forbruksmateriell og service var betydelig høyere for robotassistert enn for laparoskopisk og åpen hysterektomi. Basert på tilgjengelig informasjon om effekt og kostnader, virker det lite sannsynlig at robotassistert kirurgi er et kostnadseffektivt alternativ til laparoskopi. For sammenligning med åpen kirurgi kunne vi ikke konkludere med hensyn til kostnadseffektivitet. Det er behov for flere, godt utførte studier ved både benigne og maligne indikasjoner. Kostnadseffektiviteten bør revurderes når det kommer nye studier om klinisk effekt.

Tittel:

Robotassistert hysterektomi: En fullstendig metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder

Når ble litteratursøket avsluttet?

Juli 2023

Fagfellevurdering:

Guro Aune, Førsteamanuensis, NTNU

Jan Marcus Sverre, Folkehelseinstituttet

Eline Aas, Folkehelseinstituttet

Sammendrag

Innledning

Hysterektomi innebærer kirurgisk fjerning av livmoren. Hysterektomi utføres blant annet ved gynekologisk kreft, som kreft i livmor og livmorhals, der kreft i livmor (endometriekreft) er den vanligste årsaken. Hysterektomi utføres også som behandling for benigne tilstander, der de vanligste er symptomgivende muskelknuter i livmoren (myomer), blødningsforstyrrelser, underlivssmerter, endometriose og fremfall av livmor. Hysterektomi kan utføres med fire ulike operasjonsmetoder: åpen, vaginal, laparoskopisk og robotassistert. Bruken av robotkirurgi er økende ved hysterektomi. Klinisk effekt og kostnadseffektivitet for bruk av robotkirurgi ved hysterektomi har imidlertid ikke blitt evaluert i norsk kontekst.

Hensikt

Hensikten med denne fullstendige metodevurderingen var å undersøke klinisk effekt, samt å gjøre en helseøkonomisk evaluering av robotassistert hysterektomi, for personer med endometriekreft eller benigne gynekologiske tilstander. Robotassistert hysterektomi ble sammenlignet med åpen, konvensjonell laparoskopisk og vaginal hysterektomi. Vi belyser i tillegg kort organisatoriske aspekter ved tiltaket.

Metode

Vi gjennomførte et systematisk litteratursøk i relevante databaser. To prosjektmedarbeidere leste titler, sammendrag og relevante artikler i fulltekst og vurderte publikasjonene mot inklusjonskriteriene. Én prosjektmedarbeider hentet ut og analyserte data fra de inkluderte studiene, og en annen kontrollerte dataauthenticeringen. To medarbeidere vurderte risiko for systematiske skjevheter i studiene, og vurderte tilliten til hvert resultat ved hjelp av GRADE. Vi utførte en forenklet helseøkonomisk vurdering, hvor vi innhentet investeringskostnader og kostnader per sykehusopphold for de aktuelle kirurgiske alternativene. Vi innhentet informasjon om organisering av robotkirurgi fra de kliniske fagmiljøene, og presenterer eksempler fra tre sykehus.

Resultater

Vi inkluderte tre randomiserte og seks ikke-randomiserte studier. Studiene ble utført i Sverige, Finland og USA i tidsrommet 2015-2022. Alle de inkluderte studiene omhandlet endometriekreft, og sammenlignet robotassistert hysterektomi med laparoskopisk eller åpen hysterektomi. Sykdomsstadier og andel pasienter som fikk fjernet lymfeknuter, varierte i studiene. Vi fant ingen studier om hysterektomi ved benigne tilstander

som innfridde de definerte inklusjonskriteriene, og fant heller ingen studier som sammenlignet robotassistert og vaginal hysterektomi. Vi fant at robotassistert kirurgi, sammenlignet med laparoskopi, muligens medfører redusert operasjonstid, liten eller ingen forskjell i blodtap, redusert 30-dagers mortalitet, samt kortere sykehusopphold (Tabell 1). Basert på tilgjengelig dokumentasjon, kunne vi ikke avgjøre hvordan robotassistert hysterektomi påvirker intra- og postoperative komplikasjoner, konvertering til åpen kirurgi, postoperativ smerte, reinnleggelser, og langtidsoverlevelse, sammenlignet med konvensjonell laparoskopi. Sammenlignet med åpen kirurgi, medfører robotassistert kirurgi muligens redusert 30- og 90-dagers mortalitet, kortere sykehusopphold, færre reinnleggelser, samt økt fem års overlevelse (Tabell 2). Basert på tilgjengelig dokumentasjon, kunne vi ikke avgjøre hvordan robotassistert hysterektomi påvirker intra- og postoperative komplikasjoner, blodtap og operasjonstid, sammenlignet med åpen kirurgi. Oppsummering av resultatene vi har høyest tillit til presenteres i Tabell 1 og 2.

Tabell 1: Effekter av robotassistert versus konvensjonell, laparoskopisk hysterektomi

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til effekt-estimatet (GRADE)
	Laparoskopi	Robotassistert teknikk			
Blodtap	75 ml	MD 4 ml lavere (24,8 lavere til 16,8 høyere)	-	99 (1 RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{a,b,c}
30-dagers mortalitet	7 per 1 000	2 færre per 1 000 (3 færre til 0 færre)	RR 0,72 (0,52 til 0,99)	30359 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^d
Operasjonstid	169 min.	MD 37 min. kortere (49 min. kortere til 25 min kortere)	-	99 (1 RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{a,b}
Lengde på sykehusopphold	-	MD 0,3 dager kortere (0,5 kortere til 0,1 kortere)	-	2087 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^d

KI: konfidensintervall; MD: gjennomsnittsforskjell; n: antall deltakere; RCT: randomisert studie. Vi har nedgradert tilliten til effektestimaterne for: a. uklårheter vedr. randomiseringsprosessen, b. En studie med få deltakere, c. Bredt KI som krysser linjen for 0-effekt, d. Høy risiko for systematisk skjevhet * justert ned 2 nivåer

Tabell 2: Effekter av robotassistert versus åpen hysterektomi

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til effekt-estimatet (GRADE)
	Åpen kirurgi	Robotassistert			
30-dagers mortalitet	12 per 1 000	7 færre per 1 000 (8 færre til 6 færre)	RR 0,42 (0,33 til 0,53)	34560 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^a
90-dagers mortalitet	23 per 1 000	11 færre per 1 000 (13 færre til 9 færre)	RR 0,52 (0,44 til 0,62)	34560 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^a
Lengde på sykehusopphold (andel med <2 d.)	397 per 1 000	472 flere per 1 000 (461 flere til 488 flere)	RR 2,19 (2,16 til 2,23)	48985 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^a
Reinnleggelser (30 og 90 d.)	45 per 1 000	18 færre per 1 000 (21 færre til 16 færre)	RR 0,59 (0,54 til 0,65)	47297 (2 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^a
Fem års overlevelse	-	-	HR 0,85 (0,80 til 0,90)	34588 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^a

KI: konfidensintervall; MD: gjennomsnittsforskjell; n: antall deltakere; RCT: randomisert studie. Vi har nedgradert tilliten til effektestimaterne for: a. Høy risiko for systematisk skjevhet * justert ned 2 nivåer

Investeringskostnader og kostnader knyttet til forbruksmateriell og service var betydelig høyere for robotassistert kirurgi enn for tradisjonell laparoskopi og åpen kirurgi. Uten investeringskostnader tydet den forenklede kostnadsvurderingen på at robotassistert hysterektomi var mer kostbar enn laparoskopisk hysterektomi. Kostnad per prosedyre for robotassistert kirurgi var nært knyttet til operasjonsvolum, der høyere operasjonsvolum ga lavere kostnader. Selv om kostnad per sykehusopphold (eksklusiv investeringskostnader) basert på Kostnad Per Pasient (KPP) modellen viste at robotassistert hysterektomi var lavere enn for åpen kirurgi, er det stor usikkerhet knyttet til disse tallene siden de ikke var justert for forskjeller i pasientpopulasjoner.

Robotkirurgisystemene ble brukt for flere indikasjoner ved alle de tre sykehusene. Fordeling av operasjonstid mellom indikasjoner og antall operasjoner varierte mellom sykehusene. To av sykehusene brukte samme oppsett av operasjonsteam for robotassistert og tradisjonell kirurgi, mens det tredje sykehuset erstattet en av to kirurger med en spesialutdannet operasjonssykepleier ved robotassistert hysterektomi.

Diskusjon

Det er mye usikkerhet knyttet til resultatene. Vi vurderte gjennomgående tilliten til effektestimaterne til å være lav eller svært lav. De viktigste årsakene til nedgradering av tilliten, var risiko for systematiske skjevheter, og inkonsistente og upresise resultater. Alle de inkluderte studiene omhandlet endometriekreft. Ingen av studiene om benigne indikasjoner oppfylte inklusjonskriteriene. Vi kan derfor ikke si noe sikkert om effekten av robotassistert hysterektomi ved benigne indikasjoner basert på denne metodevurderingen. Det er utfordrende å evaluere en nyere teknologi som robotassistert kirurgi mot etablerte teknikker som tradisjonell laparoskopi og åpen kirurgi. Selv om vi ekskluderte studier med kirurger i læringsfase, kan det tenkes at mindre erfaring med robotassistert teknikk kan ha påvirket resultatene.

Siden vi ikke har kunnet dokumentere sikre forskjeller i helseeffekter som nødvendigjør en modellbasert helseøkonomisk analyse, gjennomførte vi en forenklet kostnads-vurdering for de relevante kirurgiske metodene. For sykehusopphold, rapporterte vi gjennomsnittlige, nasjonale KPP. En viktig begrensning ved KPP, er at vi ikke kunne justere for ulikheter i pasientpopulasjonene som fikk de ulike operasjonsteknikkene. Det gjøres ikke nasjonale anskaffelser av robotkirurgisystemer, så enkeltsykehus og regionale helseforetak har gjort egne innkjøp. Vi har presentert priser fra historiske konfidensielle anskaffelser i Helse Sør-Øst, siden investeringskostnader ikke er inkludert i KPP. Disse kostnadene er imidlertid basert på tilbud fra kun én leverandør. Fra 2024 forventes flere leverandører å komme på markedet, og anskaffelsesprisene kan endre seg.

Konklusjon

Resultatene indikerer mulige fordeler med robotassistert hysterektomi sammenlignet med laparoskopi og åpen kirurgi, men kunnskapsgrunnlaget er for svakt til å kunne konkludere med sikkerhet. Kostnader knyttet til investering, forbruksmateriell og service var betydelig høyere for robotassistert kirurgi enn for tradisjonell laparoskopi og åpen kirurgi. Uten investeringskostnader var kostnaden per sykehusopphold høyere for robotassistert hysterektomi enn laparoskopi. Kostnader per sykehusopphold er imidlertid ikke justert for mulige forskjeller i pasientpopulasjon. Basert på tilgjengelig informasjon om effekt og kostnader, virker det lite sannsynlig at robotassistert kirurgi er et kostnadseffektivt alternativ til laparoskopi. For sammenligning med åpen kirurgi kunne vi ikke konkludere med hensyn til kostnadseffektivitet. Det er behov for flere, godt utførte studier om robotassistert hysterektomi, både ved benigne og maligne indikasjoner. Kostnadseffektiviteten bør revurderes når nye studier på klinisk effekt foreligger.

Key Messages

This health technology assessment has summarized the evidence base on robot-assisted hysterectomy. We included nine studies that compared robot-assisted with conventional laparoscopic and/or open hysterectomy for endometrial cancer. No studies on benign endometrial conditions met our inclusion criteria.

We found that robot-assisted, compared to laparoscopic hysterectomy, may result in:

- Reduced operating time
- Small or no difference in blood loss
- Reduced 30-day mortality
- shorter hospital stay

We found that robot-assisted, compared to open hysterectomy, may result in:

- Reduced 30- and 90-day mortality
- shorter hospital stay
- Fewer readmissions
- Increased five-year survival

The results indicate possible benefits of robotic surgery for some outcomes, but the knowledge base is too weak to conclude definitively.

Costs associated with investment, consumables, and services were significantly higher for robot-assisted hysterektomi compared to laparoscopic and open hysterektomi. Based on the current information regarding effect and costs, it seems unlikely that robot-assisted surgery is a cost-effective alternative to laparoscopy. In comparison with open surgery, we could not draw conclusions regarding cost-effectiveness. There is a need for more, well-conducted studies for both benign and malignant indications. Cost-effectiveness should be reassessed when new studies on clinical efficacy become available.

Title:
Robot assisted hysterectomy: A health technology assessment

Publisher:
The Norwegian Institute of Public Health conducted the HTA which was commissioned by the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Care Service in Norway

Updated:
Last search for studies: July 2023

Peer review:
Guro Aune, Associate Professor, Norwegian University of Science and Technology (NTNU)
Jan Marcus Sverre and Eline Aas, The Norwegian Institute of Public Health (NIPH)

Executive summary (English)

Introduction

Hysterectomy involves surgical removal of the uterus. Hysterectomy is performed for gynaecological cancers, such as endometrial and cervical cancer of which endometrial cancer is the most common. Hysterectomy is also a treatment for benign conditions of which the most common are symptomatic fibroids in the uterus (myomas), bleeding disorders, pelvic pain, endometriosis, and uterine prolapse. Hysterectomy can be performed using four alternative surgical methods: open, vaginal, laparoscopic and robot-assisted hysterectomy. The use of robotic assisted surgery for hysterectomy is increasing. However, the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using robotic hysterectomy has not yet been evaluated in the Norwegian context.

Objective

The purpose of this health technology assessment was to investigate the clinical effects, and to conduct a health economic evaluation of robot assisted hysterectomy for individuals with endometrial cancer and benign conditions. Robot-assisted hysterectomy was compared to open, conventional laparoscopic, and vaginal hysterectomy. In addition, we briefly highlight the organizational aspects of the initiative.

Method

We conducted a systematic literature search in relevant databases. Two project members individually screened titles, abstracts, and potentially relevant full-text articles against the inclusion criteria. One project member extracted and analysed data from the included studies, while another checked the data. Two team members assessed the risk of bias in the primary studies and evaluated the confidence in the results using GRADE. We performed a simplified health economic assessment, where we collected investment costs and costs per hospital stay for the relevant surgical alternatives. We gathered information on the organization of robotic surgery from clinical professional communities, and present examples from three Norwegian hospitals.

Results

We included three randomized and six non-randomized studies. The studies were conducted in Sweden, Finland, and the USA between 2015 and 2022. All the included studies focused on endometrial cancer and compared robot-assisted hysterectomy with laparoscopic or open hysterectomy. Disease stages and the proportion of patients who had lymph nodes removed varied across the studies. We did not find any studies on benign conditions nor any studies comparing robot-assisted and vaginal hysterectomy which

fulfilled the inclusion criteria. We found that robot-assisted hysterectomy, compared to laparoscopy, may result in reduced operating time, little or no difference in blood loss, reduced 30-day mortality, and shorter hospital stays (Table 1). Based on available data, we have not been able to determine how robot-assisted hysterectomy affects intra- and postoperative complications, conversion to open surgery, postoperative pain, readmissions, or long-term survival compared to conventional laparoscopy. Compared with open surgery, robot-assisted hysterectomy may result in reduced 30- and 90-day mortality, shorter hospital stays, fewer readmissions, and increased five-year survival (Table 2). Based on available data, we have not been able to determine how robot-assisted hysterectomy affects intra- and postoperative complications, adverse events during and after hospitalization, blood loss, or operating time compared to open surgery. A summary of the results in which we have the highest confidence is presented in Tables 1 and 2.

Table 1: Effects of robot assisted versus conventional, laparoscopic hysterectomy

Outcome	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of patients (studies)	Certainty (GRADE)
	Laparoscopic	Robot-assisted			
Blood loss	75 ml	MD 4 ml lower (24.8 lower to 16.8 higher)	-	99 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a, b, c}
30-day mortality	7 per 1 000	2 fewer per 1 000 3 fewer to 0 fewer)	RR 0.72 (0.52 to 0.99)	30359 (1 non-RCT)	⊕⊕○○ Low ^d
Operation time	169 min.	MD 37 min. shorter (49 min. shorter to 25 min shorter)	-	99 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a, b}
Length of hospital stay	-	MD 0.3 days shorter (0.5 shorter to 0.1 shorter)	-	2087 (1 non-RCT)	⊕⊕○○ Low ^d

CI: Confidence Interval; MD: Mean Difference; n: Number of Participants; RCT: Randomized Controlled Trial. We have downgraded the confidence in the effect estimates for: a. Uncertainties regarding the randomization process, b. One study with few participants, c. Wide CI crossing the line of no effect, d. High risk of bias * downgraded by 2 levels.

Table 2: Effects of robot assisted versus open hysterectomy

Outcome	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of patients (studies)	Certainty (GRADE)
	Open	Robot-assisted			
30-day mortality	12 per 1 000	7 fewer per 1 000 (8 fewer to 6 fewer)	RR 0.42 (0.33 to 0.53)	34560 (1 non-RCT)	⊕⊕○○ Low ^a
90-day mortality	23 per 1 000	11 fewer per 1 000 (13 fewer to 9 fewer)	RR 0.52 (0.44 to 0.62)	34560 (1 non-RCT)	⊕⊕○○ Low ^a
Length of hospital stay (share with <2 days)	397 per 1 000	472 more per 1 000 (461 more to 488 more)	RR 2.19 (2.16 to 2.23)	48985 (1 non-RCT)	⊕⊕○○ Low ^a
Readmissions (30 and 90 d.)	45 per 1 000	18 fewer per 1 000 (21 fewer to 16 fewer)	RR 0.59 (0.54 to 0.65)	47297 (2 non-RCT)	⊕⊕○○ Low ^a
Five-year survival	-	-	HR 0.85 (0.80 to 0.90)	34588 (1 non-RCT)	⊕⊕○○ Low ^a

CI: Confidence Interval; MD: Mean Difference; n: Number of Participants; RCT: Randomized Controlled Trial. We have downgraded the confidence in the effect estimates for: a. High risk of bias * downgraded by 2 levels.

Investment costs and costs associated with disposable materials and service were significantly higher for robot-assisted surgery compared to traditional laparoscopy and open surgery. Excluding investment costs, the simplified cost assessment also indicated that robot-assisted hysterectomy was more expensive than laparoscopic hysterectomy. The costs per procedure for robot-assisted surgery was closely related to the volume of operations, where higher volume of operations resulted in lower costs. Although the cost per hospital stay (excluding investment costs), based on the cost per patient (KPP) model, showed that robot-assisted hysterectomy was lower than open surgery, there is considerable uncertainty associated with these data since they were not adjusted for differences in patient populations.

Robotic surgical systems were used for multiple indications at all three hospitals. The distribution of operation time across indications and the number of operations varied among the hospitals. Two of the hospitals used the same surgical team for robot-assisted and traditional surgery, whereas the third hospital replaced one of the two surgeons with a specially trained operating nurse during robot-assisted prostatectomy and hysterectomy.

Discussion

There is considerable uncertainty associated with the results. We consistently assessed the confidence in the effect estimates to be low or very low. The main reasons for downgrading confidence were the risk of systematic biases, and inconsistent and imprecise results. All included studies addressed endometrial cancer. None of the studies on benign indications met the inclusion criteria. Conclusively we cannot say anything about the effect of robot-assisted hysterectomy for benign indications based on this health technology assessment. It is challenging to evaluate a newer technology such as robot-assisted surgery against established techniques like traditional laparoscopy and open surgery. Although we excluded studies with surgeons in a learning phase, it is conceivable that less experience with robot-assisted technique could have influenced the results.

Since we have not been able to document certainty regarding in health effects that necessitate a model-based health economic evaluation, we conducted a simplified cost assessment for the relevant surgical methods. For hospital stays, we reported national average KPP. A significant limitation of KPP is that we have not been able to adjust for differences in patient populations who received the different surgical techniques. There are no national procurements of robotic surgery systems, so individual hospitals and regional health authorities have made their own purchases. We have presented prices from confidential historical acquisitions from the South-Eastern Norway Regional Health Authority, since investment costs are not included in KPP. However, these costs were based on offers from a single supplier. From 2024, more suppliers are expected to enter the market, and procurement prices may change.

Conclusion

The results indicate possible benefits of robot-assisted hysterectomy compared to laparoscopy and open surgery, but the knowledge base is too weak to conclude with certainty. Costs related to investment, consumables, and service were significantly higher for robot-assisted surgery than for traditional laparoscopy and open surgery. Excluding investment costs, the cost per hospital stay was higher for robot-assisted hysterectomy than laparoscopy. However, costs per hospital stay are not adjusted for possible differences in patient population. Based on the current information regarding effect and costs, it seems unlikely that robot-assisted surgery is a cost-effective alternative to laparoscopy. We could not conclude regarding the cost-effectiveness with comparison to open surgery. There is a need for more well-conducted studies on robot-assisted hysterectomy, for both benign and malignant indications. Cost-effectiveness should be reassessed when new studies on clinical efficacy are available.

Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en fullstendig metodevurdering av robotassistert hysterektomi. Vi fikk også i oppdrag å utarbeide tilsvarende metodevurderinger for robotassistert prostatektomi og rektumreseksjon. Disse metodevurderingene publiseres i egne rapporter. De regionale helseforetakene ønsker en strategisk tilnærming for innføring og bruk av robotkirurgi-systemer i spesialisthelsetjenesten i Norge. De tre metodevurderingene skal brukes som kunnskapsgrunnlag for dette arbeidet.

I denne metodevurderingen sammenlignes robotassistert hysterektomi med laparoskopisk og åpen kirurgi.

Prosjektgruppen har bestått av medarbeidere fra FHI. Deler av prosjektgruppen ble 1. januar 2024 flyttet til Direktoratet for medisinske produkter (DMP), i forbindelse med en omorganisering av den norske helseforvaltningen. Prosjektmedlemmene som flyttet fortsatte arbeidet med metodevurderingene fra DMP. Prosjektgruppen har bestått av Christine Hillestad Hestevik (prosjektleder, FHI), Fawaz Tariq Chaudhry (ansvarlig helseøkonomi, FHI/DMP), Jon-Vidar Gaustad (klinisk effekt, FHI/DMP), Geir Smedslund (klinisk effekt FHI/DMP), Ingrid Harboe (litteratursøk, FHI), Vida Hamidi (helseøkonomi, FHI/DMP), Gunhild Hagen (helseøkonomi, FHI), Hilde Rissstad (klinisk effekt, FHI). Kontaktpunkt i ledelsen har vært Kjetil Gundro Brurberg (FHI) og Kåre Birger Hagen (FHI).

Bidragstere

En ekstern faggruppe bestående av kliniske eksperter fra de regionale helseforetakene har deltatt i arbeidet med metodevurderingen:

- Merethe Ravlo (overlege gynekologisk kreft, St. Olavs Hospital)
- Anne Marie Ellström Engh (overlege/professor gynekologi, Ahus)
- Anne Veddeng (overlege kvinneklinikken, Haukeland)

Brukerrepresentanter fra Gynkreftforeningen har bidratt i arbeidet:

- Beate Nilsen (styremedlem Gynkreftforeningen)
- Siri Berg (styreleder Gynkreftforeningen)

Vi takker fagekspertene og brukerrepresentantene for stort engasjement, godt samarbeid, gode faglige diskusjoner og viktige innspill i dette arbeidet.

En stor takk til Lars Martin Rekkedal ved Sykehuset Innlandet Hamar, og Stig Müller ved Akershus universitetssykehus, for informasjon om kostnader og organisering av robotkirurgi. Vi har også fått informasjon om kostnader fra Jostein Bandlien ved Helse-direktoratet, Sykehusinnkjøp HF og rådgivere som har vært involvert i anskaffelser av robotkirurgisystemer for Helse Sør-Øst. Vi takker for disse viktige bidragene.

Vi har hatt dialog med følgende leverandører av robotkirurgi-systemer underveis i dette arbeidet: Intuitive, Medtronic og CRM Surgical. Takk til dere for god dialog og nyttige bidrag.

Takk til kollega og bibliotekar, Elisabet Hafstad, for kvalitetssjekk av litteratursøket, og til Line Holtet Evensen for bidrag i det innledende arbeidet med prosjektet.

Takk til ekstern fagfelle, Guro Aune, NTNU, og til interne fagfeller, Jan Marcus Sverre og Eline Aas, FHI, som har gjennomgått og gitt innspill til metodevurderingen.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere, kliniske fagekspertene, brukerrepresentanter og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter som vurderes å være til hinder for å delta i dette arbeidet.

Vi informerer likevel om at alle fagekspertene som har bidratt i metodevurderingen, har fått obligatorisk opplæring og sertifisering i bruk av Intuitive sine robotkirurgisystemer. Dette innebærer at fagekspertene har fått dekket reise og opphold til Intuitives kurs, av Intuitive.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Kjetil Gundro Brurberg
avdelingsdirektør

Christine H. Hestevik
prosjektleder

Aktivitetslogg:

- 26.09.2022: FHI får i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en metodevurdering av robotassistert rektumreseksjon.
- Desember 2022: Innledende møter med kliniske fageksperter.
- Mars 2023: Formelle oppstartsmøter med kliniske fageksperter. Inklusjonskriterier diskutert og bestemt.
- 20.03.2023: FHI orienterer Bestillerforum om framdrift med prosjekt og prosjektplan.
- 29.03.2023: Prosjektplan publisert.
- 28.08.2023: FHI orienterer Bestillerforum om framdrift i prosjekt.
- 20.11.2023: FHI ber Bestillerforum om innspill på hvilke helseøkonomiske analyser som er hensiktsmessig å gjennomføre. FHI bes om å utvikle en forenklet kostnadsanalyse basert på nåværende priser.
- 22.04.24: FHI orienterer Bestillerforum om status i prosjektet og planlagte leveranser.
- 03.05.2024: FHI leverer fullstendig metodevurdering til Nye metoder.

Innledning

Beskrivelse av problemet

Hysterektomi innebærer kirurgisk fjerning av livmoren (1). I Norge utføres årlig cirka 5 000 hysterektomier, hvorav cirka en tredel gjøres på grunn av kreft, forstadier til kreft eller økt risiko for kreft, og to tredeler på grunn av godartede (benigne) lidelser (2).

Hysterektomi kan være aktuelt ved gynekologisk kreft, som kreft i livmor og livmorchals. Kreft i livmor (endometriekreft) er den vanligste årsaken blant disse (2). Endometriekreft er den femte hyppigste kreftformen hos kvinner, og det oppdages rundt 800 tilfeller per år i Norge. Endometriekreft rammer som regel kvinner som har passert overgangsalder, og forekomsten øker med alder. Sykdommen forekommer sjelden hos kvinner under 40 år. Det første tegnet på endometriekreft er oftest blødning utenom menstruasjon eller blødninger oppstått etter opphør av menstruasjon/menopause. Smerter, eller trykk og press i underlivet, er sene symptomer på endometriekreft (3). Ved påvist endometriekreft, undersøkes det om det er tegn til spredning av kreftsvulsten og lymfeknuter i bekkenet kartlegges. Ofte vil det gjøres en lymfadenektomi som innebærer at lymfeknuter fjernes og undersøkes for kreftceller, for å angi detaljert sykdomsstadium slik at man kan velge hensiktsmessig behandling (4).

Hysterektomi utføres også som behandling for benigne tilstander. De viktigste benigne indikasjonene for hysterektomi er symptomgivende muskelknuter i livmoren (myomer), kraftige, uregelmessige eller langvarige vaginalblødninger, underlivssmerter, endometriose og fremfall av livmor (2). Myomer kan gi smerter og kraftige blødninger (5). I noen tilfeller kan hormonforstyrrelser gi så uttalte blødningsforstyrrelser at hysterektomi anbefales (1). Ved endometriose vokser vev som ligner livmorslimhinnen (endometriosevev) utenfor livmorhulen. Endometriosevev som vokser utenfor livmoren kan gi symptomer som smerter, blødningsforstyrrelser og nedsatt fertilitet. Ved endometriose kan det være nødvendig å fjerne vevet utenfor livmor ved hjelp av kirurgi (6). Hos pasienter hvor svangerskap ikke er aktuelt, kan det være aktuelt å samtidig utføre hysterektomi for å forhindre produksjon av nytt endometriosevev (fjerne kilden til endometriosen) (7). Fremfall av livmor skyldes svekket muskulatur i bekkenet, slik at livmoren siger ned og eventuelt stikker ut gjennom skjeden. Symptomer er tyngdefor-nemmelse i underlivet, og det kan føles som om noe faller ut. Operasjon med fjerning av livmoren er aktuelt dersom livmoren har kommet langt ned og pasienten har mye pla-

ger (8). I forbindelse med inngrepet, kan det i tillegg være aktuelt å stramme opp skje-
deveggene, urinblæren og endetarmen, og rette ut urinrøret (9). Ved endometriose og
fremfall av livmor, er hysterektomi ofte en del av et mer omfattende inngrep. Utfallet av
disse inngrepene er både avhengig av hysterektomien og kirurgi som gjøres utenfor liv-
mor, og kan ikke nødvendigvis sammenlignes med utfall etter en ren hysterektomi.
Disse indikasjonene er derfor utelatt fra denne metodevurderingen.

Før man utfører hysterektomi for en benign tilstand, vil man ofte ha forsøkt annen be-
handling med for eksempel vaginalring, legemidler eller hormonspiral først (6;10).

Beskrivelse av tiltaket

Operasjonsmodaliteter for hysterektomi

Ved hysterektomi kan hele livmoren, det vil si livmorkroppen og livmorhalsen, fjernes
(total hysterektomi), eller kun livmorkroppen (subtotal hysterektomi). Ved benigne til-
stander hos yngre kvinner er det vanlig å fjerne begge egglederne, men beholde eggs-
tokkene for å bevare hormonproduksjon. Kvinner som er over 55-60 år, anbefales van-
ligvis også å fjerne eggstokkene siden dette normalt ikke lenger vil ha konsekvens for
hormonproduksjonen. Ved gynekologisk kreft er det ofte nødvendig å fjerne livmor og
begge eggstokker/eggledere (11).

Hysterektomi kan utføres med fire ulike operasjonsmetoder (2;12): åpen, vaginal,
laparoskopisk og robotassistert hysterektomi. Av disse, er laparoskopi, eventuelt utført
ved hjelp av robot, den mest vanlige metoden (2).

Åpen hysterektomi innebærer fjerning av livmor gjennom snitt i bukveggen, og brukes i
dag stort sett bare ved kreftoperasjon eller hvis livmoren er veldig stor.

Vaginal hysterektomi er en minimal invasiv metode hvor man fjerner livmor via skje-
den. Metoden er anbefalt som førstevalg ved benigne tilstander (12). Metoden velges
ofte ved fremfall av livmor. Det er vanlig at operasjonen kombineres med oppstram-
ming av fremre eller bakre skjedevegg.

Laparoskopi er en minimal invasiv metode. Ved laparoskopi, føres et laparoskop inn i
bukhulen gjennom et lite hull, ofte via navlen. Laparoskopet er et tynt rør med lys og
kamera som kan overføre direkte bilder av organene til en skjerm. I tillegg lager kirur-
gen vanligvis flere små snitt til kirurgiske instrumenter. De kirurgiske instrumentene
er spesiallaget for laparoskopi og håndteres av kirurgen (13). Ved robotassistert
laparoskopi, er de kirurgiske instrumentene plassert på to-fire operasjonsarmer som
kirurgen styrer fra en brukerkonsoll. Brukerkonsollen er vanligvis plassert i nærheten
av pasienten, men kan i prinsippet være i et annet rom. Operasjonsarmene styres av ki-
rurgens fingerbevegelser i konsollen, og programvare kan brukes til å skalere kirur-
gens bevegelser for bedre presisjon eller for å korrigere for skjelving. Kameraet er ut-
styrt med optikk, slik at kirurgen får en tredimensjonal og forstørret gjengivelse av pa-

sientens anatomi på konsollens skjerm. Denne type optikk kan også brukes ved tradisjonell laparoskopi. Enkelte modeller har to brukerkonsoller, slik at to kirurger kan samarbeide om inngrepet. Konvensjonell laparoskopi og robotassistert laparoskopi er teknisk komplisert, og krever omfattende opplæring og trening av kirurgene (14-16).

Hysterektomi kan også utføres med en kombinasjon av kikkhullsoperasjon i buken og vaginal operasjon (vaginalt - laparoskopisk assistert hysterektomi) (17).

Alvorlige komplikasjoner som følge av hysterektomi, er sjeldne. De vanligste komplikasjonene er blødning og infeksjon. Sjeldne komplikasjoner er skade på indre organer som urinleder, blære, tarm og nerver, eller blodpropp (11;18).

Studier har vist at minimal invasiv hysterektomi kan gi færre komplikasjoner, kortere sykehusopphold, raskere rekonvalesens og mindre postoperativ smerte sammenlignet med åpen kirurgi (12;19;20). En stor randomisert studie fra 2018, viste imidlertid høyere tilbakefall og lavere overlevelse blant kvinner med livmorhalskreft som hadde fått utført hysterektomi med minimal invasiv metode, sammenlignet med de som hadde fått åpen kirurgi (21). For livmorhalskreft er derfor åpen kirurgi nå standard behandling (22).

Hvorfor det er viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen

Oppdragsgiver ønsker en strategisk tilnærming for innføring og bruk av robotkirurgi-systemer i spesialisthelsetjenesten i Norge, som beskrevet i oppdragsteksten (23). Denne metodevurderingen er bestilt som kunnskapsgrunnlag i dette arbeidet.

Robotassistert kirurgi ble tatt i bruk i Norge i 2004. Per i dag er det innført over tjue robotkirurgi-systemer i norske helseinstitusjoner, og flere helseforetak planlegger innkjøp av robotkirurgi-systemer i årene som kommer. Robotkirurgi-systemene som er i bruk, er forskjellige modeller av *da Vinci* roboter, og alle er utviklet av produsenten Intuitive. Robotkirurgi-systemer er kostbare, og i tillegg til investeringskostnaden kommer kostnader til engangsutstyr, begrenset flergangsutstyr og serviceavtaler. Frem til nå har det ikke vært andre produsenter enn Intuitive i det norske markedet. Flere produsenter er i ferd med å lansere konkurrerende utstyr (for eksempel Medtronic med *HUGO-systemet*, Asensis Surgical med *Senhance-systemet*, Endoquest Robotics med *ELS-systemet*, CMR Surgical med *Versius-systemet*, og Distalmotion med *Dexter-systemet*). Det er forventet at både investerings- og service-kostnader samt kostnader til forbruksmateriell, kan falle som følge av konkurranse i markedet.

Innenfor gynekologi er bruken av robotassisterte inngrep økende både for benigne og maligne tilstander. På landsbasis ble rundt 15 % av alle hysterektomier utført ved hjelp av robot i 2018 (2). Klinisk effekt og kostnadseffektivitet for bruk av robotkirurgi-systemer i norsk kontekst har imidlertid ikke blitt analysert, hverken for hysterektomi eller andre indikasjoner (2).

Mål og problemstilling

Hensikten med denne metodevurderingen var å undersøke klinisk effekt og kostnads-effektivitet av robotassistert hysterektomi, for personer med benigne gynekologiske tilstander og endometriekreft. Tiltaket sammenlignes med åpen, vaginal og konvensjonell laparoskopisk hysterektomi.

Metode

Vi fulgte anbefalinger fra Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (24) og Cochrane Handbook (25). Rapporten inneholder følgende komponenter:

- Vurdering av klinisk effekt
- Beskrivelse av organisering
- Helseøkonomisk evaluering

Prosjektplan

Prosjektplan for metodevurderingen er publisert på FHIs nettsider sammen med en kort nettomtale av prosjektet (26). Prosjektet er også registrert i The International HTA Database (INAHTA) (27). Arbeidet med metodevurderingen ble i all hovedsak gjennomført i henhold til prosjektplanen. Endringer fra prosjektplanen beskrives under.

Endring fra prosjektplan

Vi har inkludert utfallene 30- og 90-dagers mortalitet i denne rapporten, selv om utfallene ikke var inkludert i prosjektplanen. Dødsfall kort tid etter operasjon er svært uvanlig ved hysterektomi, og våre fageksperter trodde ikke vi ville finne studier med dette utfallet. Da vi inkluderte en stor registerstudie som rapporterte mortalitet, ble vi enige med fagekspertene om likevel å inkludere dette utfallet.

Vi identifiserte ingen studier om benigne indikasjoner som møtte inklusjonskriteriene våre. Vi valgte derfor vi å formidle resultater om robotassistert hysterektomi ved benigne indikasjoner fra en tidligere-Cochrane oversikt av Lawrie og kollegaer (28) i en egen rapport. Cochrane-oversikten beskrives nærmere i resultatkapittelet.

Inklusjonskriterier

Vi kom, i samråd med kliniske fageksperter og brukerrepresentanter, frem til inklusjons- og eksklusjonskriteriene for metodevurderingen. Vi hadde følgende inklusjonskriterier:

Populasjon	<p>Maligne tilstander*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endometriekreft** <p>Benigne tilstander:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blødningsforstyrrelser • Myomer • Underlivssmerter
Intervensjon	Robotassistert hysterektomi
Sammenligningsalternativ	Konvensjonell laparoskopisk hysterektomi, abdominal åpen hysterektomi (laparotomi) og vaginal hysterektomi (kun aktuell ved benigne tilstander).
Utfall	<p>Intra- og postoperative utfall: blødninger, skade på indre organer (urinleder, blære, tarm og nerver), infeksjoner, smerte, embolier, vaginal prolaps, operasjonstid, 30- og 90-dagers mortalitet, konvertering til åpen kirurgi, lengde på sykehusopphold, reinnleggelser og tidlig re-operasjon</p> <p>Funksjonelle utfall: helsereelatert livskvalitet, urininkontinens og tømningssvanser, seksuell funksjon</p> <p>Onkologiske utfall: tilbakefall, overlevelse (total og sykdomsfri)</p>
Studiedesign	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe med minst 100 pasienter i hver gruppe (studiearm)
Publikasjonsår	Ingen begrensning
Land/Kontekst	Alle
Språk	Norsk, svensk, dansk, engelsk

* Etter at en stor, randomisert studie fra 2018 viste høyere tilbakefall og lavere overlevelse blant kvinner med livmorhalskreft som hadde fått utført hysterektomi med minimal invasive metoder sammenlignet med de som hadde fått åpen kirurgi, har åpen kirurgi vært standard operasjonsmetode ved livmorhalskreft. Våre fageksperter mente derfor at livmorhalskreft ikke var relevant å inkludere i denne metodevurderingen. ** Vi inkluderte hysterektomier med og uten lymfadenektomi (fjerning av lymfeknuter). Målet med lymfadenektomi er korrekt angivelse av sykdomsstadium og kirurgisk fjerning av alt kreftvev. Hysterektomi med lymfadenektomi er en mer omfattende operasjon enn en ren hysterektomi (4).

Ekklusjonskriterier

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner:

- Studier uten kontrollgruppe
- Studier der hysterektomi inngikk som del av et større inngrep. Dette gjaldt for eksempel studier om endometriose og fremfall av livmor, der behandlingen ofte innebærer mer omfattende kirurgi enn kun hysterektomi. Ved endometriose vil det i mange tilfeller også være nødvendig å fjerne endometriose utenfor livmoren, og ved uterusprolaps kombineres hysterektomi ofte med operasjon på skjeddets forvegg og/eller bakvegg. Utfallene kan da være et resultat av både

hysterektomien og kirurgien som er utført utenfor livmoren. Utfallene vil derfor ikke nødvendigvis være sammenlignbare med utfall etter ren hysterektomi.

- Studier som inkluderte både populasjoner som omfattes av våre inklusjonskriterier og populasjoner vi skulle ekskludere, dersom studien kun presenterte resultater for den samlede populasjonen.
- Studier som oppga at kirurgene hadde utført mindre enn 30 operasjoner med robot, eller operasjonsteknikken robot ble sammenlignet med før studiestart (kirurger i tidlig opplæringsfase).
- Simuleringsstudier og studier på dyr eller kadaver
- Kommentarer, konferansesammendrag, oversiktsartikler

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekar, Ingrid Harboe (IH), utarbeidet en søkestrategi (Vedlegg 1) i samarbeid med prosjektgruppen og utførte søkene. Søket inneholdt relevante, kontrollerte emneord (f.eks. Medical Subject Headings), tekstord (ord tittel og sammendrag), og avgrensninger som gjenspeilte inklusjonskriteriene. En annen bibliotekar, Elisabet Hafstad, fagfellevurderte søkestrategien. Søket ble avsluttet i juli 2023 og inkluderte søk i følgende databaser:

- Ovid MEDLINE(R)
- Embase (Ovid)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)
- Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)
- International HTA database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)
- HTA-organisasjoners nettsider (utvalgte organisasjoner grunnet etterslep på registrering i INAHTA-databasen)

Vi (IH) søkte også etter pågående primærstudier. Disse søkene ble avsluttet i desember 2023, og inkluderte søk i følgende databaser:

- Clinicaltrials.gov (National Institutes of Health, US)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, WHO)

Vi gjennomgikk referanselister fra aktuelle systematiske oversikter for om mulig identifisere relevante studier/publikasjoner som ikke ble fanget opp i søkene.

Utvelging av studier

Vi vurderte om referansene som ble funnet i litteratursøket tilfredsstilte inklusjonskriteriene våre. To prosjektmedarbeiderne (parvis fordelt på JVG, CHH, HR og GS) gjorde uavhengige vurderinger («screening») av referansenes tittel og sammendrag.

For å effektivisere utvelgelsesprosessen brukte vi rangeringsalgoritmen *priority screening* i det elektroniske verktøyet EPPI-Reviewer (29). Fremgangsmåten er beskrevet i Vedlegg 2.

Studiene som vi var enige om at var relevante, ble innhentet i fulltekst. To prosjektmedarbeidere (parvis fordelt på CHH, JVG, HR og GS) gjorde uavhengige vurderinger av fulltekstene.

Uenighet om vurderinger ble løst ved diskusjon.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

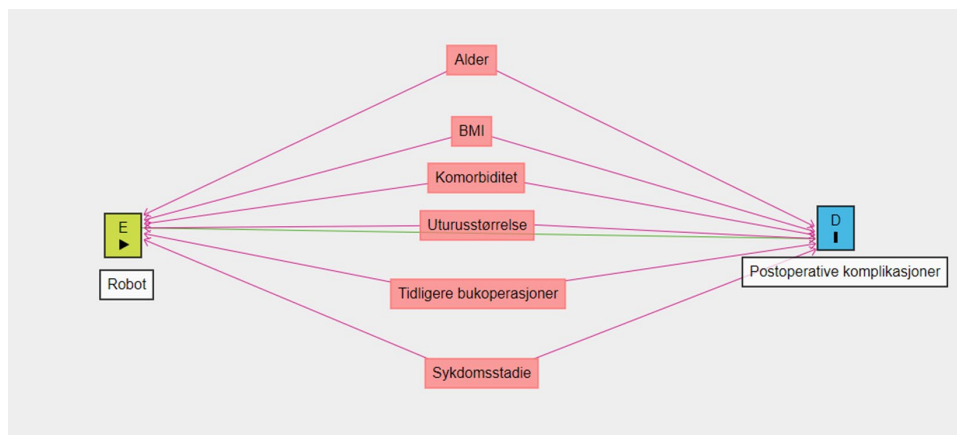
Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene på utfall- og studienivå. For randomiserte studier benyttet vi Cochranes verktøy "Risk of Bias 2" (RoB2) (30).

For de ikke-randomiserte kontrollerte studiene benyttet vi "Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions" (ROBINS-I) (31).

Det første domenet i ROBINS-I vurderer om studiene har justert for viktige konfunderende faktorer. Det vil si faktorer som både påvirker sannsynligheten for at deltakere får en bestemt intervensjon, og selve utfallet. Dette kan eksempelvis være alder. Det kan være slik at eldre pasienter ikke prioriteres for robotassistert kirurgi, og samtidig kan eldre ha dårligere utsikter for overlevelse. Sammen med de kliniske fagekspertene, identifiserte vi seks viktige konfunderende faktorer:

- Alder
- Kroppsmasseindeks (BMI)
- Komorbiditet
- Sykdomsstadie
- Tidligere bukoperasjoner
- Uterusstørrelse

De seks viktige konfunderende faktorene illustreres skjematisk for utfallet postoperative komplikasjoner i Figur 1.



Figur 1: Viktige konfunderende faktorer.

For vurdering av risiko for systematisk skjevhet i ROBINS-I domene 1, satte vi følgende kriterier:

- Moderat risiko: manglende justering for 0-1 av faktorene
- Høy risiko: manglende justering for 2-3 av faktorene
- Kritisk risiko: manglende justering for >3 av faktorene

Ikke-randomiserte studier som ble vurdert til å ha kritisk høy risiko for skjevhet ble ekskludert, og er listet under *kritisk høy risiko for systematisk skjevhet* i Vedlegg 3.

To medarbeidere (parvis fordelt på CHH, JVG, HR og GS) gjorde vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene ble løst ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

Uthenting av data

Én medarbeider (CHH) hentet ut data fra de inkluderte studiene, og en annen (GS eller JVG) kontrollerte dataene opp mot de aktuelle publikasjonene. Vi brukte et pilotert datauthentingsskjema for å hente ut relevante data.

Vi hentet ut følgende data fra de inkluderte studiene: bibliografiske data om publisering, data om populasjon, data om intervensjon (data om det robot-assisterte inngrepet, inkludert kirurgens erfaring), data om sammenligning (det kirurgiske inngrepet utført med konvensjonell laparoskop, åpen kirurgi eller vaginal hysterektomi, inkludert kirurgens erfaring med inngrepet), data om utfallsmålene inkludert måletidspunkt.

Vi har ikke hatt behov for å kontakte artikkelforfatterne ved manglende eller uklare data.

Analyser

Vi sorterte studiene og resultatene i henhold til operasjonsmodalitet og utfall.

Effektestimater

For effektestimater for dikotome utfall, som overlevelse, beregnet vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For kontinuerlige utfall målt med like målemetoder, som blodtap, beregnet vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) med 95 % KI. For kontinuerlige utfall målt med ulike målemetoder, som livskvalitet målt med forskjellige spørreskjemaer, beregnet vi standardiserte gjennomsnittsforskjeller (standardised mean difference; SMD) med 95 % KI. SMD tilsvarer Hedges g , som ofte tolkes på følgende måte: liten effektstørrelse=0,2, medium effektstørrelse=0,5 og stor effektstørrelse=0,8. Vi hentet også inn odds ratio dersom studiene rapporterte dette.

Når det gjelder overlevelse, benyttet vi de inkluderte studienes overlevelsesanalyser og oppga hasardratio (HR) som effektestimat.

For ikke-randomiserte studier som oppgav både justerte og ujusterte effektestimater, benyttet vi de justerte estimatene. Ujusterte effektestimater ble vurdert å ha kritisk høy risiko for systematisk skjevhet og ble ikke benyttet.

Metaanalyser

Vi sammenstilte resultater fra inkluderte studier i metaanalyser der vi vurderte det som hensiktsmessig. Det vil si at studiene måtte være så like med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål, at en sammenstilling kunne gi meningsfull informasjon.

I metaanalyse bestemmer effektmodellen hvordan de forskjellige studiene vektet (weight). Ettersom populasjoner, intervensjoner og utfallsmål varierte mellom de inkluderte studiene, brukte vi random effektmodell i metaanalysene. Random effektmodellen tar utgangspunkt i at studiene ikke forventes å ha en felles effekt (25). Det forventes at effektene fordeler seg rundt en gjennomsnittseffekt. Vi antok med andre ord at det ikke finnes én sann effekt, men at studiene hver for seg kunne vise litt ulik effekt, og at vi kunne finne en gjennomsnittlig effekt. Som regel gir random effektmodellen noe bredere konfidensintervaller enn fixed effektmodellen, som antar at det finnes én sann effekt. Vi presenterte resultatene i forestplots med samlede effektestimater.

Vi undersøkte grad av heterogenitet i studienes resultater, ved å inspisere effektestimatenes konfidensintervall og beregne I^2 og Chi^2 . Fordi vi hadde få inkluderte studier, kunne vi ikke studere mulige kilder til heterogenitet gjennom subgruppeanalyser og metaregresjon.

Alle analyser og beregninger ble utført i programvaren Review Manager Web (32).

Deskriptive analyser

Relevante resultater fra de inkluderte studiene som ikke kunne inngå i metaanalyser, presenteres deskriptivt i tekst eller forestplots.

Vurdering av tillit til resultatene

Med vurdering av tillit til resultatene, mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen brukte vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (33) og det digitale verktøyet GRADEpro (34). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten
Middels tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>trolig</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket <i>muligens</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav tillit	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>uklart/usikkert</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Vi vurderte fem kriterier for å komme fram til grad av tillit til dokumentasjonen for ett gitt utfall: risiko for systematiske skjevheter (risk of bias), grad av konsistens/overensstemmelse mellom resultatene (consistency), sparsomme data/presisjon av data (precision), direktehet (directness) og formidlingsskjevhet (publication bias).

Vi vurderte tilliten til resultatene for følgende utfall: komplikasjoner, estimert blodtap, mortalitet, operasjonstid, lengde på sykehusopphold, konvertering, reinnleggelser, smerte og langtidsoverlevelse.

To medarbeidere (CHH, HR og GS) vurderte tilliten til resultatene sammen. Vi løste uenigheter gjennom diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt og medarbeidere (33) og www.gradeworkinggroup.org.

Organisering

Vi innhentet informasjon om organisering av robotassistert kirurgi fra Haukeland universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN Tromsø) og Akershus universitetssykehus (Ahus). Informasjonen er innhentet fra kliniske fagekspertene.

Involvering av kliniske fagekspertene, brukerrepresentanter og andre interessenter

Kliniske fagekspertene

Kliniske fagekspertene ble rekruttert fra de regionale helseforetakene i henhold til etablerte rutiner for metodevurderinger for nye metoder. For metodevurderingen av robotassistert hysterektomi deltok følgende fagekspertene:

- Merethe Ravlo (overlege gynekologisk kreft, St. Olavs Hospital)
- Anne Marie Ellström Engh (overlege/professor gynekologi, AHUS)
- Anne Veddeng (overlege kvinneklinikken, Haukeland)

I tillegg ble egne fagekspertene rekruttert til metodevurderingene av robotassistert prostektomi og rektumreseksjon. Vi hadde felles innledende møter med fagekspertene for alle de tre metodevurderingene i desember 2022.

Formelle oppstartsmøter med fagekspertene for metodevurderingen av hysterektomi, ble gjennomført i mars 2023. I oppstartsmøtene ble inklusjonskriteriene for denne metodevurderingen drøftet og bestemt. Videre har prosjektgruppen gjennomført møter med fagekspertene for å presentere og diskutere resultater, og vi har hatt løpende e-postkontakt for å avklare spørsmål underveis. Fagekspertene har fått tilsendt både prosjektplan og rapportutkast, og har gitt innspill.

Brukerrepresentanter

Vi rekrutterte to brukerrepresentanter til metodevurderingen av robotassistert hysterektomi:

- Beate Nilsen (styremedlem Gynkreftforeningen)
- Siri Berg (styreleder Gynkreftforeningen)

Vi gjennomførte egne oppstartsmøter med brukerrepresentantene der inklusjonskriteriene ble presentert og diskutert, og møter for å presentere og diskutere resultater. Brukerrepresentantene har fått tilsendt både prosjektplan og rapportutkast, og fått mulighet til å gi innspill.

Andre interessenter

Vi har hatt kontakt med følgende produsenter av robotkirurgisystemer underveis i arbeidet: Intuitive, Medtronic og CMR Surgical. Vi har hatt møter der produsentene presenterte sine robotkirurgisystemer og ga andre innspill. Vi har også fått tilsendt diverse informasjonsmateriell og tips om forskningsartikler. Tidlig i prosjektet informerte vi

også Melanor (bransjeorganisasjon for medisinsk teknikk og laboratorier i Norge) om prosjektet, slik at informasjon kunne videreformidles til aktuelle interessenter.

Vi har også hatt møter og e-postkontakt med Sykehusinnkjøp HF og rådgivere som har vært involvert i anskaffelser av robotkirurgisystemer for Helse Sør-Øst.

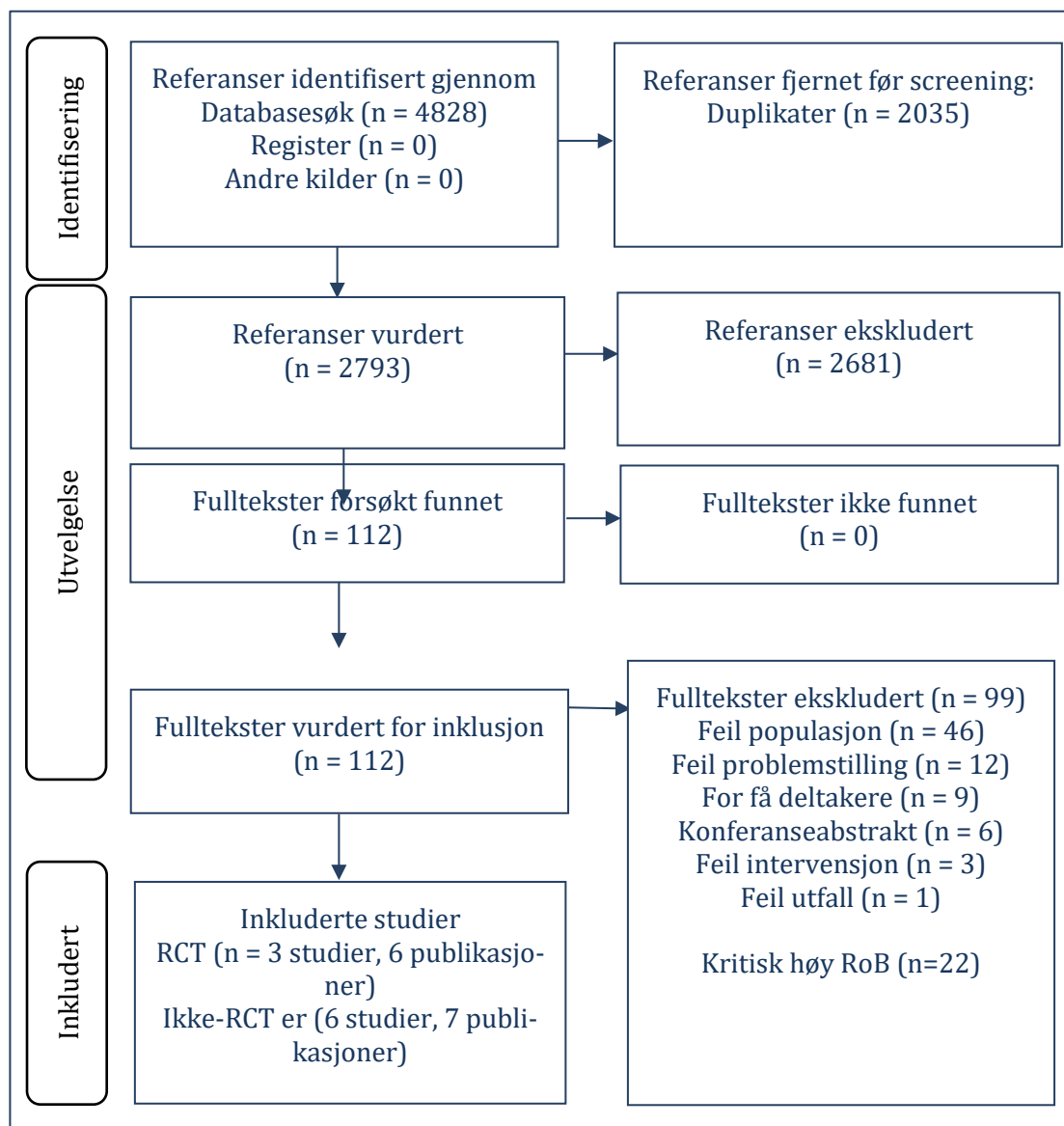
Resultater

Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier

Databasesøkene ga 4828 treff før fjerning av dubletter (Figur 2). Etter fjerning av dubletter satt vi igjen med 2793 referanser. Av disse, ekskluderte vi 2681 referanser som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi innhentet og vurderte 112 publikasjoner i fulltekst, hvorav vi ekskluderte 99. Eksklusjonsårsakene var feil populasjon for 46 studier, feil problemstilling for 12 studier, konferanseabstrakt for seks studier, feil intervensjon for tre studier og feil utfall for én studie. For de ikke-randomiserte studiene, ekskluderte vi i tillegg ni publikasjoner med færre enn 100 deltakere i hver gruppe, og 22 publikasjoner med kritisk høy risiko for systematisk skjevhet. Studiene som ble ekskludert etter fulltekstvurdering, er listet i Vedlegg 3 (sortert etter eksklusjonsårsak).

Vi inkluderte tre randomiserte studier beskrevet i seks publikasjoner (35-40) og seks ikke-randomiserte studier beskrevet i syv publikasjoner (41-47). Alle disse omhandler endometriekreft. Ingen av studiene som omhandlet benigne indikasjoner innfridde de definerte inklusjonskriteriene våre. Vi fant en del studier av interesse som omhandlet benigne indikasjoner. Disse måtte vi ekskludere fordi de også inkluderte indikasjoner vi skulle ekskludere, og kun rapporterte resultater for samlet populasjon. Disse studiene er listet i Vedlegg 3 under «feil populasjon» Vi identifiserte en Cochrane oversikt av Lawrie og kollegaer fra 2019 (28) som har inkludert randomiserte studier som sammenligner robotassistert hysterektomi med laparoskopisk og åpen hysterektomi. Denne oversikten inkluderer alle de randomiserte studiene om benigne indikasjoner vi identifiserte i vårt søk. Vi har valgt å formidle resultatene om hysterektomi ved benigne indikasjoner fra denne rapporten i en egen publikasjon (48). Ved å gjøre dette, anser vi det som sannsynlig at vi dekker det eksisterende kunnskapsgrunnlaget for randomiserte studier om robotassistert hysterektomi ved benigne og maligne indikasjoner.

Vi har også gjennomgått 129 referanser for pågående studier uten å finne relevante treff.



Figur 2: Flyttdiagram over utvelgelse av studier

Beskrivelse av de inkluderte studiene

Randomiserte kontrollerte studier

Vi identifiserte tre randomiserte studier fordelt på seks publikasjoner som sammenlignet robotassistert hysterektomi med andre operasjonsmetoder (35-40) (Tabell 1). Studiene var utført i Sverige (35-37;39;40) og Finland (38) i perioden 2010-2016. To studier sammenlignet robotassistert kirurgi med åpen kirurgi, og én sammenliknet robotassistert kirurgi med laparoskopi. I alle studiene var populasjonen kvinner med endometriekreft. To av studiene omhandlet lavrisiko endometriekreft (35-38), og én omhandlet høyrisiko endometriekreft (39;40). Antall deltakere i studiene varierte fra 50 til 120 personer. Totalt antall deltakere var 170 i studiene som sammenlignet robotassistert kirurgi med åpen kirurgi, og 99 i studien som sammenlignet robotassistert kirurgi med laparoskopi. Gjennomsnittsalderen på deltakerne varierte fra 66-70 år.

I alle tre studiene fikk kvinner, i tillegg til hysterektomi, også fjernet eggstokker og eggledere. I to av studiene gjennomgikk kvinnene også lymfadenektomi, mens den siste studien ikke rapporterte hvorvidt det ble utført lymfadenektomi (Tabell 1).

Alle studiene rapporterte operasjonsrelaterte utfall, og to studier rapporterte helsere-latert livskvalitet. Ingen av studiene rapporterte overlevelse eller andre onkologiske utfall.

To av studiene hadde flere publikasjoner. Lundin og kollegaer hadde tre publikasjoner fra samme studie (35-37), og Salehi og kollegaer hadde to publikasjoner fra samme studie (39;40).

Når det gjelder kirurgens erfaring, rapporterte én av studiene at kirurgene hadde utført mer enn 100 operasjoner med robot før studiestart (38), én oppga bare at kirurgene var erfarne (35-37), og én rapporterte ikke noe om kirurgenes erfaring (39;40).

Tabell 1: Beskrivelse av de inkluderte randomiserte studiene (n=3)

Studie (ref.)	Land	Studieperiode	Diagnose, alder*	Andel med LA (%)	Antall	Utfall
Lundin 2020 (35-37)	Sverige	2012-2016	Endometrie-kreft (grad 1-2) Robot: 68 (38-83) år, åpen 67 (45-85) år	Ikke rapportert	25 robot 24 åpen	Helserelatert livskvalitet, operasjonstid, lengde på sykehusopphold, re-innleggelser og uønskede hendelser
Maenpaa 2016 (38)	Finland	2010-2013	Endometrie-kreft (grad 1-2) Robot 67 (43-84) år, laparoskopi 70 (48-83) år	96	50 robot 49 laparoskopi	Operasjonstid, lengde på sykehusopphold, blodtap, smerte og komplikasjoner
Salehi 2017 (39;40)	Sverige	2013-2016	Høyrisiko endometrie-kreft (grad 1-2) Robot 66 (39-75) år, laparoskopi 67 (52-75) år	100	60 robot 60 åpen	Helserelatert livskvalitet, operasjonstid, lengde på sykehusopphold, re-innleggelser, blodtap og komplikasjoner

LA: lymfadenektomi *Alder oppgis som: medianalder (aldersspenn)

Ikke-randomiserte studier

Vi inkluderte også seks ikke-randomiserte studier beskrevet i syv publikasjoner (Tabell 2). Fem av studiene var retrospektive registerstudier og én var en prospektiv, kontrollert observasjonsstudie. Samtlige av studiene ble gjennomført i USA i tidsrommet 2015-

2022, og inkluderte pasienter med endometriekreft. Studiene sammenlignet robot-assistert kirurgi med laparoskopi (n=2), åpen kirurgi (n=1) eller både laparoskopi og åpen kirurgi (n=3).

Pasientenes gjennomsnittsalder varierte fra 59 til 71 år. Antall deltakere varierte fra 520 til 10 347 i studiene som sammenlignet robotassistert kirurgi med laparoskopi, med totalt 44 340 deltakere. Antall deltakere i studiene som sammenlignet robotassistert med åpen kirurgi, varierte fra 989 til 43 985, med totalt 82 846 deltakere.

Én studie omhandlet hysterektomi med fjerning av eggstokker og eggledere (45). De øvrige studiene spesifiserte ikke om fjerning av eggstokker og eggledere var del av inngrepet. Alle studiene inkluderte hysterektomier med og uten lymfadenektomi. Andelen pasienter som hadde fått utført lymfadenektomi varierte fra 31-72 %, som vist i Tabell 2.

Alle studiene rapporterte resultater som var justert for flere viktige konfunderende faktorer (som beskrevet i avsnittet «Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene»). Noen studier brukte multivariat regresjonsanalyse, mens andre brukte propensity-matching eller invers propensity-vektning for justering. Studiene rapporterte samlet sett et bredt utvalg av operasjonsrelaterte utfall. Tre av studiene rapporterte langtidsoverlevelse, hvorav én også rapporterte sykdomsfri overlevelse.

Når det gjelder kirurgens erfaring, rapporterte én studie at kirurgene hadde utført minst 20 operasjoner med robot før oppstart av studien (41). De øvrige studiene rapporterte ikke kirurgenes erfaring.

Flere av registerstudiene rapporterte data fra samme register innen samme tidsperiode. For å unngå at samme pasienter ble brukt flere ganger i samme effektestimater, har vi valgt å hente ut resultater fra kun én studie der utfallene overlapper. Chan 2015 (44) og Zakhari 2015 (46;47) hentet begge data fra Nationwide Inpatient Sample (NIS) med overlappende tidsperiode og utfall. I studien til Chan var populasjonen kun personer med sykkelig overvekt, og vi valgte derfor å rapportere fra Zakhari der utfallsmålene overlapper. Cardenas-Goicoechea 2022 (43) og Safdieh 2017 (45) rapporterte fra U.S. National Cancer Data Base (NCDB) med overlappende tidsperiode. Cardenas-Goicoechea hadde lenger oppfølgingsperiode og nyere data, og vi rapporterer derfor fra denne studien der utfallsmålene overlapper.

Tabell 2: Beskrivelse av de inkluderte ikke-randomiserte studiene (n = 6)

Studie, land	Studie-design	Studieperiode	Diagnose, gj. snitts alder	Andel med LA (%)	Antall	Utfall
Argenta 2022, USA (41)	Prospektiv ikke-randomisert singelsenter studie	2006-2016	Endometrie- kreft (grad 1) 62 år	67.7 (1,6 % var vaktopostlymfeknute teknikk)	566 robot 461 laparoskopiskopi	Sykdomsfri- og total overlevelse
Beck 2018, USA (42)	Registerstudie, the Comprehensive Hospital Abstract Reporting System (CHARS)	2008-2013	Endometrie- kreft 62 år	52	1687 robot 400 laparoskopiskopi 1625 åpen	Lengde på sykehusopphold, re-innleggelser og komplikasjoner
Cardenas-Goi-coechea 2022, USA (43)	Registerstudie, U.S. National Cancer Data Base (NCDB)	2010-2015	Endometrie- kreft, 71 år	72	22461 Robot 7898 Laparoskopiskopi 12099 åpen	Total overlevelse, 30- og 90-dager mortalitet
Chan 2015, USA (44)	Registerstudie, Nationwide Inpatient Sample (NIS)	2011	Endometrie- kreft (+sykelig overvekt) median 59 år (22-89)*	31	422 robot 98 laparoskopiskopi 567 åpen	Lengde på sykehusopphold, komplikasjoner
Safdieh 2017, USA (45)	Registerstudie, NCDB	2010-2012	Endometrie- kreft uten metastaser 61 år (IQR, 55-68)**	69	23872 robot 20113 åpen	Total overlevelse, 30 og 90-dager mortalitet lengde på sykehusopphold, re-innleggelser og positiv margin
Zakhari 2015, USA (46;47)	Registerstudie, (NIS)	2008-2012	Endometrie- kreft 90 % var over 50 år	70	6313 robot 4034 laparoskopiskopi	Lengde på sykehusopphold (> 3 dager), overføring til åpen kirurgi og komplikasjoner

LA: lymfadenektomi *Alder oppgis som: medianalder (aldersspenn) ** oppgis som median og interquartile range (IQR)

Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene

Randomiserte kontrollerte studier

Den metodiske kvaliteten i de randomiserte studiene ble vurdert med RoB-2 sjekklisten (30). Vurderingene ble gjort på utfallsnivå, og var de samme for flere relevante utfall. De randomiserte studiene som sammenlignet robotassistert kirurgi med åpen kirurgi, ble vurdert å ha lav risiko for skjevhet for alle utfallene, unntatt for utfallet *uheldige hendelser* fra Lundin 2020. Dette utfallet ble vurdert å ha moderat risiko, da studien manglet informasjon om hvordan utfallet var definert og målt. Maenpaa 2016, ble

vurdert å ha moderat risiko for skjevhet for samtlige utfall grunnet uklarheter i hvordan randomiseringsprosessen ble gjennomført, samt manglende informasjon om hvordan intra- og postoperative komplikasjoner ble definert og målt (Tabell 3).

Lundin 2020 og Salehi 2017 oppga finansieringskilde. Ingen av disse inkluderte produsenter av robotkirurgisystemer. Maenpaa 2016 oppga ikke finansieringskilde.

Tabell 3: Beskrivelse av risiko for systematiske skjevheter i de randomiserte studiene (n=3)

Studie	Utfall vurdert	Domene 1-5: Risiko for skjevhet pga:					Samlet risiko for skjevhet
		Randome-rings-proses-sen	Avvik fra planlagt inter-ven-sjon	Mang-lende data	Måling av utfall	Selektiv rapport-tering	
Lundin 2020	Helserelatert livskvalitet						
Lundin 2020	Operasjonstid, blodtap, uønskede hendelser lengde på sykehusopphold, reinnleggelser						
Lundin 2020	Uheldige hendelser						
Maenpaa 2016	Operasjonstid, blodtap, lengde på sykehusopphold, konvertering til åpen kirurgi og smerte						
Maenpaa 2016	Intra- og postoperative komplikasjoner						
Salehi 2017	Operasjonstid, komplikasjoner, blodtap, lengde på sykehusopphold, reinnleggelser						
Salehi 2017	Helserelatert livskvalitet						

Forklaring på fargeskala

	Lav risiko
	Moderat risiko
	Høy risiko

Ikke-randomiserte studier

Den metodiske kvaliteten i de ikke-randomiserte studiene ble vurdert med ROBINS-I sjekklisten (31). Vurderingene ble gjort på utfallsnivå, og var de samme for flere relevante utfall.

Seks viktige konfunderende faktorer ble identifisert i samarbeid med de kliniske fag-ekspertene. De seks faktorene var: (1) alder, (2) BMI, (3) komorbiditet, (4) sykdomssta-die (5), uterusstørrelse og (6) tidligere bukoperasjoner. Samtlige av de inkluderte, ikke-randomiserte studiene, manglet justering for flere av disse faktorene. For domenet «Konfundering», ble studiene derfor vurdert til å ha høy risiko for systematisk skjevhet for samtlige utfall (Tabell 4). Tjueto studier justerte for mindre enn halvparten av de seks faktorene, og ble vurdert å ha kritisk høy risiko for skjevhet. Disse studiene ble ekskludert og listet i Vedlegg 3.

Tre studier oppga ikke om pasientene fikk annen behandling, som stråleterapi eller kjemoterapi i oppfølgingsperioden etter operasjon, og vi manglet derfor informasjon for å vurdere domene 4 «*Avvik fra planlagt intervensjon*». Én studie ble vurdert å ha moderat risiko for skjevhet i domenet «*måling av utfall*», da studiegruppene hadde ulik observasjonstid. Samtlige av studiene ble vurdert å ha moderat risiko for systematisk skjevhet i domenet «*selektiv rapportering*», da ingen av studiene oppga at de hadde prosjektplan, noe som øker risikoen for selektiv rapportering. Samlet risiko for skjevhet ble vurdert som høy for samtlige utfall (Tabell 4).

Beck 2018 og Zakhari 2015 oppga finansieringskilde. Ingen av disse inkluderte producenter av robotkirurgisystemer. De øvrige studiene rapporterte ikke finansieringskilde.

Tabell 4: Beskrivelse av risiko for systematiske skjevheter i de ikke-randomiserte studiene (n=6)

Studie	Utfall vurdert	Domene 1-7: Risiko for skjevhet pga:						Samlet risiko for skjevhet	
		Konfundering	Seleksjon av deltakere	Klassifisering av intervensjon.	Avvik fra planlagt intervensjon.	Manglende data	Måling av utfall		Selektiv rapportering
Argenta 2022	Total overlevelse	Red	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Red
Beck 2018	Lengde på sykehus opphold, reinnleggelser og komplikasjoner	Red	Green	Green	White	Green	Green	Yellow	Red
Cardenas-Goi-coechea 2022	Total overlevelse	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red
Chan 2015	lengde på sykehus opphold og komplikasjoner	Red	Green	Green	White	Green	Green	Yellow	Red
Safdieh 2017	Onkologiske utfall, lengde på sykehus opphold, reinnleggelser, and total overlevelse	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red
Zakhari 2015	Lengde på sykehus opphold, komplikasjoner og konverteringer	Red	Green	Green	White	Green	Green	Yellow	Red
Studier med kritisk risiko for skjevhet ble ekskludert og er ikke vist i tabellen (men listes i Vedlegg 3).									

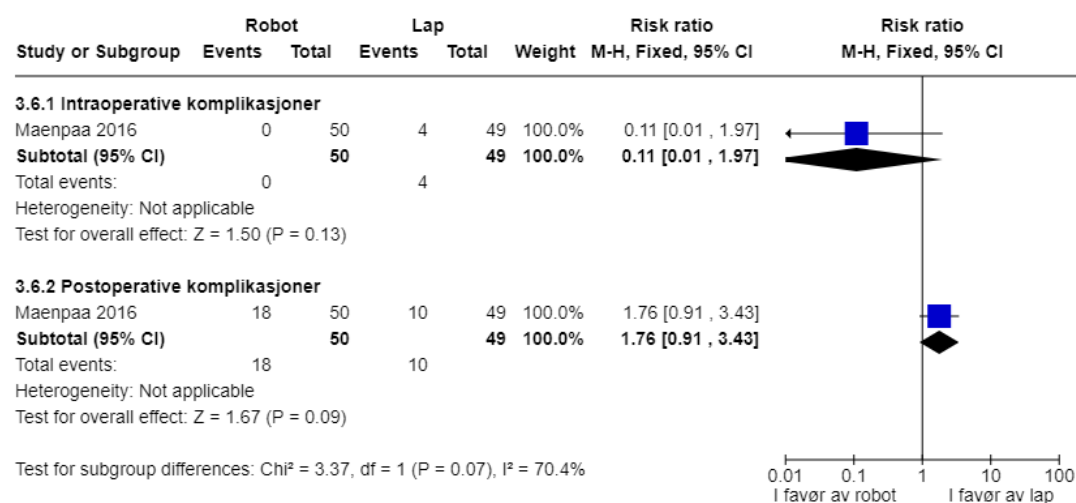
Forklaring på fargeskala

Green	Lav risiko
Yellow	Moderat risiko
Red	Høy risiko
White	Manglende informasjon
Dark Red	Kritisk risiko

Robotassistert kirurgi versus laparoskopi ved endometriekreft

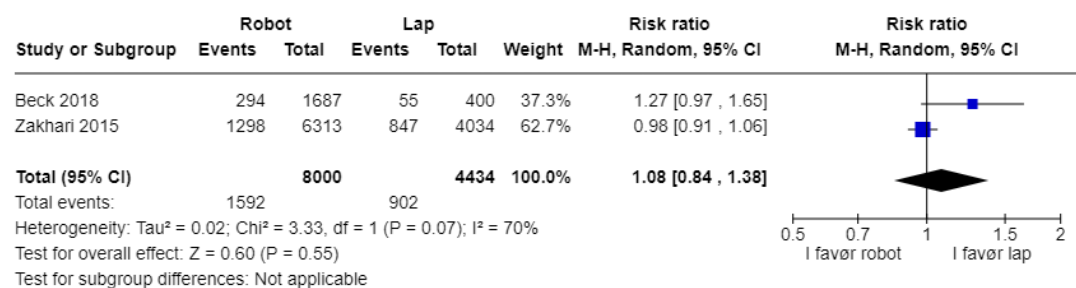
Komplikasjoner

Den randomiserte studien Maenpaa 2016, undersøkte intra- og postoperative komplikasjoner. Effektestimatene antydte mindre risiko for intraoperative komplikasjoner (RR 0,11; 95% KI 0,01 til 1,97), og større risiko for postoperative komplikasjoner (RR 1,76; 95% KI 0,91 til 3,43) ved robotassistert kirurgi sammenlignet med laparoskopi. Konfidensintervallene tilsier imidlertid at effekten kan være større, mindre eller lik i de to gruppene for begge utfall (Figur 3). Forfatterne av studien har ikke spesifisert hvordan de har definert eller målt disse utfallene. Vi har svært lav tillit til begge effektestimatene (Vedlegg 4).



Figur 3: Intra- og postoperative komplikasjoner for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

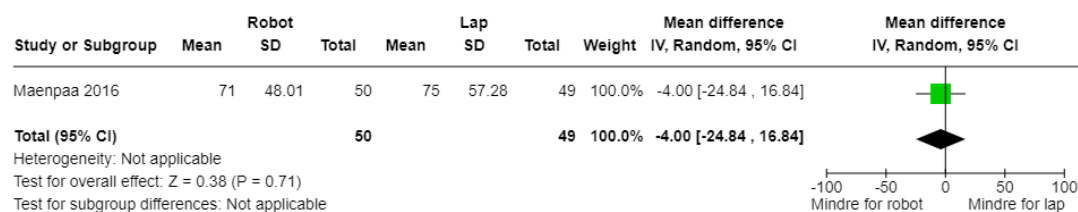
Tre ikke-randomiserte studier undersøkte intra- og postoperative komplikasjoner samlet (Beck 2018, Chan 2015 og Zakhari 2015). De benyttet ICD-9 koder for å identifisere komplikasjoner. Chan 2015 og Zakhari 2015 hadde overlappende utvalg, og vi rapporterer resultater fra Zakhari da Chan kun rapporterer fra pasienter med sykkelig overvekt. Det var liten eller ingen forskjell mellom gruppene (RR 1,08; 95% KI 0,84 til 1,38) (Figur 4). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (Vedlegg 4).



Figur 4: Intra- og postoperative komplikasjoner samlet for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Blodtap

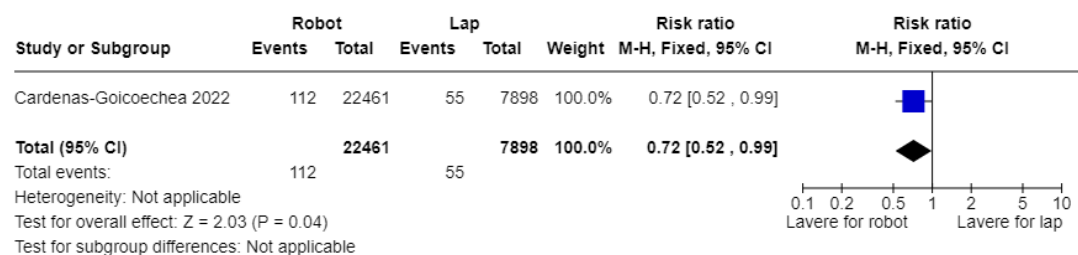
Én randomisert studie, Maenpaa 2016, undersøkte estimert blodtap (i milliliter) ved robotassistert kirurgi sammenlignet med laparoskopi (38). Det var liten eller ingen forskjell mellom gruppene (MD -4,00; 95 % KI -24,84 til 16,84) (Figur 5). Vi har lav tillit til effektestimateret (Vedlegg 4). Ingen av de ikke-randomiserte studiene rapporterte blodtap.



Figur 5: Estimert blodtap i milliliter for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

30-dagers mortalitet

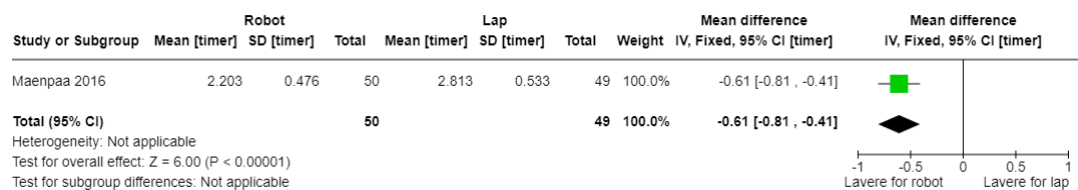
Ingen randomiserte studier rapporterte mortalitet. Én ikke-randomisert studie (Cardenas-Coicoechea 2022) så på 30-dagers mortalitet etter operasjon blant personer over 65 år. Robotassistert kirurgi var assosiert med lavere mortalitet enn laparoskopi (RR 0,72; 95% KI 0,52 til 0,99) (Figur 6). Vi har lav tillit til effektestimateret (Vedlegg 4).



Figur 6: 30-dagers mortalitet etter operasjon for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Operasjonstid

Én randomisert studie (Maenpaa 2016) undersøkte operasjonstid (i timer) for robotassistert kirurgi versus laparoskopi. Robotassistert kirurgi var assosiert med kortere operasjonstid enn laparoskopi (MD -0,61 timer; 95 % KI -0,81 til -0,41 timer) (Figur 7). Vi har lav tillit til effektestimateret (Vedlegg 4).



Figur 7: Operasjonstid (i timer) for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

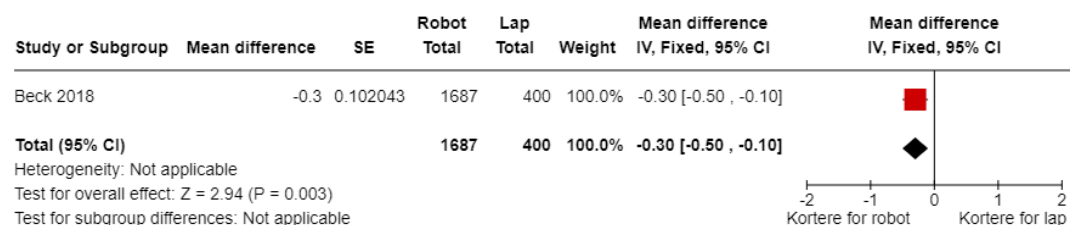
Lengde på sykehusopphold

Én randomisert studie og to ikke-randomiserte studier undersøkte lengde på sykehusopphold for robotassistert kirurgi versus laparoskopi.

Den randomiserte studien (Lundin 2020) fant liten eller ingen forskjell mellom gruppene i lengde på sykehusopphold. Median var én dag for robotassistert kirurgi og to dager for laparoskopi, og interkvartil bredde var 1-2 dager for begge grupper og forskjellen i median var ikke statistisk signifikant (P=0,22).

Én ikke-randomisert studie undersøkte lengde på sykehusopphold (dager), og én undersøkte andel pasienter med tre eller flere liggedager for robotassistert kirurgi versus laparoskopi.

Beck 2018, fant at robotassistert kirurgi var assosiert med færre liggedager sammenlignet med laparoskopi (MD -0,30 dager; 95% KI -0,50 til -0,10 dager) (Figur 8). Vi har lav tillit til effektestimateret (Vedlegg 4).



Figur 8: Lengde på sykehusopphold (i dager) robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Zakhari 2015 fant at robotassistert kirurgi var assosiert med en mindre andel pasienter som lå tre eller flere dager på sykehus sammenlignet med laparoskopi (RR 0,80 95% KI 0,73 til 0,87) (Figur 9). Vi har lav tillit til effektestimateret (Vedlegg 4).

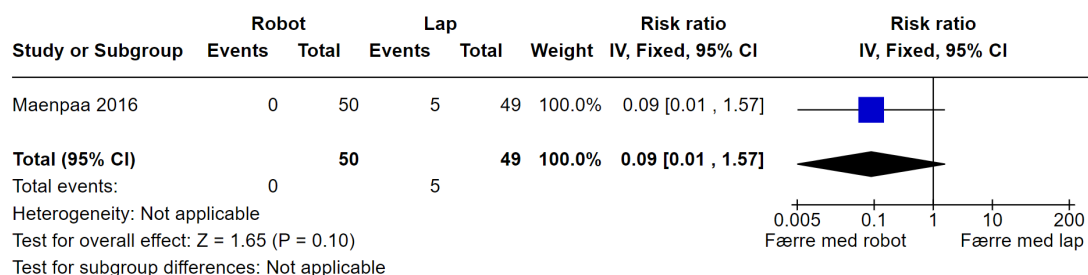


Figur 9: Andel pasienter som lå ≥ tre dager på sykehus for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Konvertering til åpen kirurgi

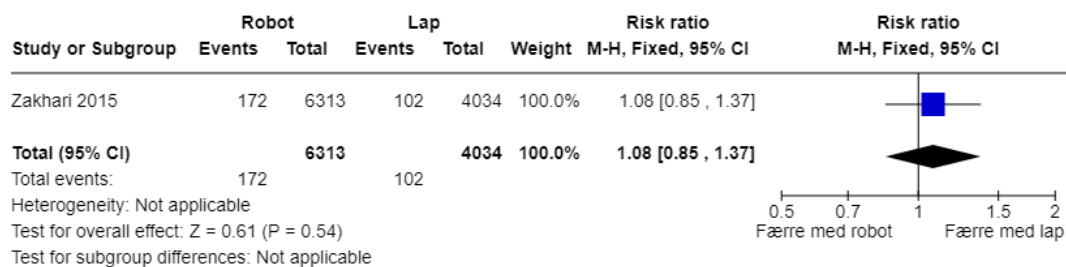
Én randomisert (Maenpaa 2016) og én ikke-randomisert studie (Zakhari 2015), sammenlignet andelen pasienter som måtte konverteres til åpen kirurgi fra robotassistert kirurgi versus laparoskopi.

Effektestimater fra den randomiserte studien indikerer mindre risiko for konvertering til åpen kirurgi ved robotassistert kirurgi, men konfidensintervallet tilsier at effekten kan være større, mindre eller lik i de to gruppene (RR 0,09; 95 % KI 0,01 til 1,57) (Figur 10). Vi har svært lav tillit til effektestimater (Vedlegg 4).



Figur 10: Konvertering til åpen kirurgi for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

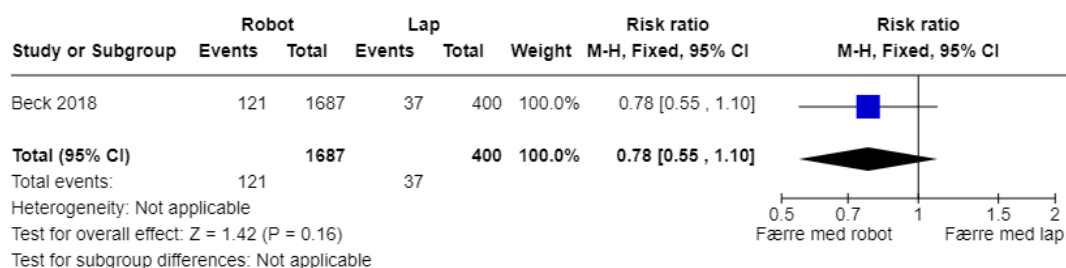
Den ikke-randomiserte studien fant liten eller ingen forskjell i risiko for konvertering til åpen kirurgi mellom gruppene (RR 1,08; 95% KI 0,85 til 1,37) (Figur 11). Vi har svært lav tillit til effektestimater (vedlegg 4).



Figur 11: Konvertering til åpen kirurgi for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Reinnleggelser

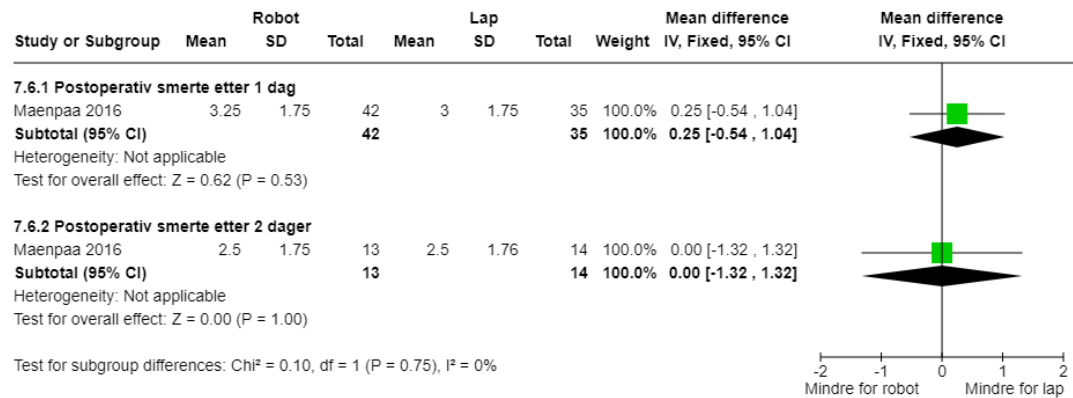
Ingen randomiserte studier rapporterte reinnleggelser for robot versus laparoskopi. En ikke-randomisert studie (Beck 2018) undersøkte reinnleggelser de første 90 dagene etter operasjon. Effektestimater indikerer mindre risiko for reinnleggelser ved robotkirurgi (RR 0,78; 95 % KI 0,55 til 1,10). Konfidensintervallet tilsier imidlertid at effekten kan være større, mindre eller lik i de to gruppene (Figur 12). Vi har svært lav tillit til effektestimater (Vedlegg 4).



Figur 12: Reinnleggelser etter 90 dager for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Postoperativ smerte

Én randomisert studie (Maenpaa 2016) undersøkte postoperativ smerte etter én og to dager for robotassistert kirurgi sammenlignet med laparoskopi. Smerte ble målt med Visual analog scale (VAS) på en skala fra 0-10, der høyere verdi indikerer mer smerte (38). Det var liten eller ingen forskjell mellom gruppene. Gjennomsnittsforskjellen etter én og to dager var henholdsvis 0,25 (95% KI -0,54 til 1,04) og 0,00 (95% KI -1,32 til 1,32) (Figur 13). Vi har svært lav tillit til effektestimaterne (Vedlegg 4).



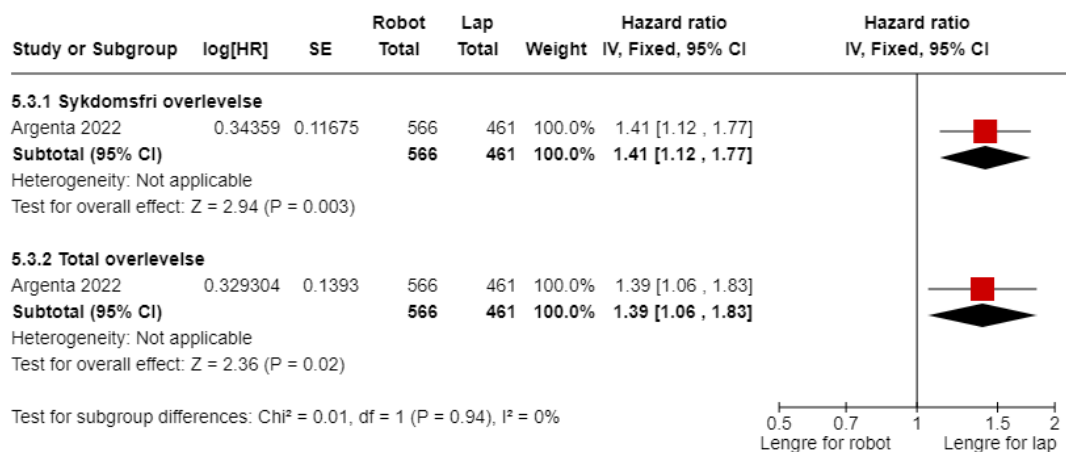
Figur 13: Postoperativ smerte etter én og to dager for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Helserelatert livskvalitet

Ingen av de inkluderte studiene rapporterte helserelatert livskvalitet for robotassistert kirurgi versus laparoskopi.

Langtidsoverlevelse

Ingen randomiserte studier rapporterte overlevelse. Én ikke-randomisert studie (Argenta 2022) så på sykdomsfri og total overlevelse for robotkirurgi versus laparoskopi. I studien var det ulik oppfølgingstid for de to gruppene. Gjennomsnittlig oppfølgings-tid var 8,7 år for laparoskopi og 6,3 år for robot. Studien fant at laparoskopi var assosiert med lengre sykdomsfri- (HR 1,41; 95% CI 1,12 til 1,77) og total overlevelse (HR 1,39; 95% CI 1,06 til 1,83) (Figur 14). Vi har imidlertid svært lav tillit til begge effektestimaterne (Vedlegg 4).



Figur 14: Total- og sykdomsfri overlevelse for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Oppsummering av effekter for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Tabell 5 viser en oppsummering av effektestimaterne fra de inkluderte studiene for robotassistert kirurgi versus laparoskopi, samt vår tillit til estimatene. Der vi har effektestimater fra både randomiserte og ikke-randomiserte studier, presenterer vi det effektestimateret vi har høyest tillit til. Våre vurderinger av tillit beskrives mer detaljert i GRADE-profiltabeller i Vedlegg 4.

Tabell 5: Oppsummering av effekter for robotassistert kirurgi versus laparoskopi, samt vår tillit til resultatene

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til effektestimateret (GRADE)	Kommentar
	Laparoskopi	Robotassistert teknikk				
Intraoperative komplikasjoner	82 per 1 000	73 færre per 1 000 (fra 81 færre til 79 flere)	RR 0,11 (0,01 til 1,97)	99 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav ^{a,b,c,d}	To ikke-RCT rapp. komplikasjoner og antydning ikke forskjell i intra- og postoperative komplikasjoner (samlet). Vi har svært lav tillit til effektestimateret
Postoperative komplikasjoner 0-6 mnd,	204 per 1000	155 flere per 1 000 (fra 18 færre til 496 flere)	RR 1,76 (0,91 til 3,43)	99 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav ^{a,b,c,d}	
Blodtap	75 ml	MD 4 ml lavere (24,84 lavere til 16,84 høyere)	-	99 (1 RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{a,b,c}	
30 dagers mortalitet	7 per 1 000	2 færre per 1 000 (fra 3 færre til 0 færre)	RR 0,72 (0,52 til 0,99)	30359 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{e,h}	
Operasjonstid	2,81 timer	MD 0,61 timer lavere (0,81 lavere til 0,41 lavere)	-	99 (1 RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{a,b}	
Lengde på sykehusopphold	-	MD 0,3 dager lavere (0,5 lavere til 0,1 lavere)	-	2087 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{e,f}	

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til effektestimaten (GRADE)	Kommentar
	Laparoskopi	Robotassistert teknikk				
Konvertering til åpen kirurgi	102 per 1 000	93 færre per 1 000 (fra 101 færre til 58 flere)	RR 0,09 (0,01 til 1,57)	99 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav ^{a,b,c}	En ikke-RCT rapp. konverteringer og antyd det liten eller ingen forskjell mellom gruppene. Vi har svært lav tillit til effektestimaten
Reinnlegelser (0-90 d)	93 per 1 000	20 færre per 1 000 (fra 42 færre til 9 flere)	RR 0,78 (0,55 til 1,10)	2087 (1 ikke-RCT)	⊕○○○ Svært lav ^e	
Postoperativ smerte etter 1 dag	3,0	MD 0,25 høyere (0,54 lavere til 1,04 høyere)	-	77 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav ^{c,b,c}	Heller ikke effektestimaten etter to dager viste effekt
Sykdomsfri overlevelse*		Ikke oppgitt	HR 1,41 (1,12 til 1,77)	1027 (1 ikke-RCT)	⊕○○○ Svært lav ^{e,i,j}	
Total overlevelse (5 år)		Ikke oppgitt	HR 1,39 (1,06 til 1,83)	1027 (1 ikke-RCT)	⊕○○○ Svært lav ^{e,i,j}	

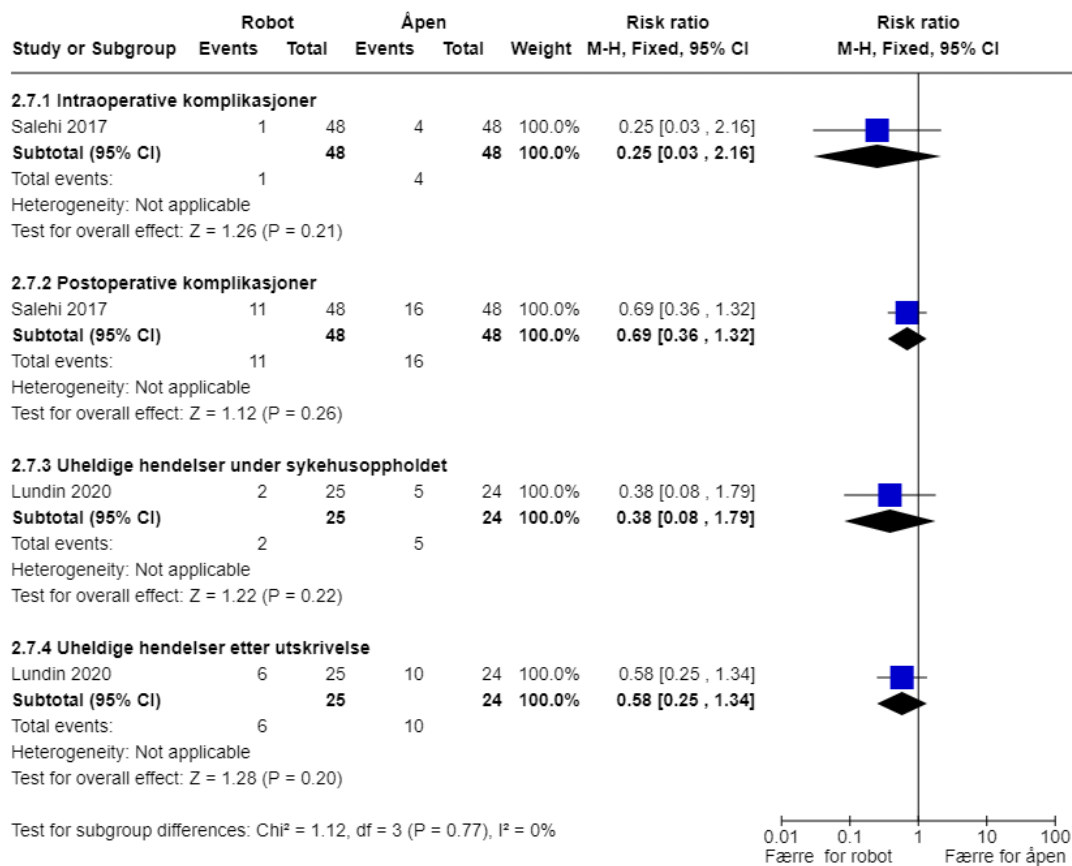
KI: konfidensintervall; MD: gjennomsnittsforskjell; n: antall deltakere; RCT: randomisert studie * laparoskopi 8.7 år og robot 6.3 års gjennomsnittlig observasjonstid. Vi har nedgradert tilliten til effektestimaten for: a. Det er uklart hvordan randomiseringsprosessen er utført, b. En studie med få deltakere, c. Bredt KI som krysser linja for 0 effekt, d. Uklarheter vedr. måling av utfall, e. Mangler justering for flere viktige konfunderende faktorer, f. Mangler informasjon om mulige kointervensjoner, g. Høy heterogenitet, h. Mulig selektiv rapportering, i. Ulik observasjonstid i de ulike gruppene, j. Bredt KI.

Robotassistert versus åpen hysterektomi ved endometriekreft

Komplikasjoner

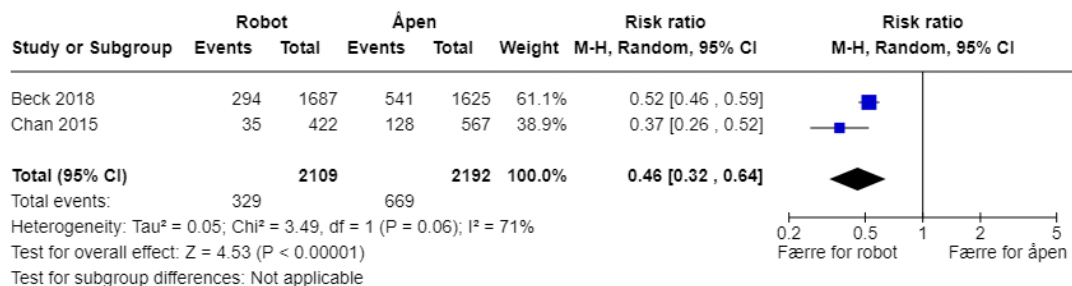
To randomiserte studier sammenlignet komplikasjoner for robotassistert versus åpen hysterektomi. Salehi 2017, undersøkte intra- og postoperative komplikasjoner i henhold til Clavien-Dindo klassifikasjonen. Resultatene indikerer lavere risiko for intra- og postoperative komplikasjoner etter 30 dager ved robotassistert kirurgi (RR 0,25; 95% KI 0,03 til 2,16 og RR 0,69; 95% KI 0,36 til 1,32). Konfidensintervallene tilsier imidlertid at effekten kan være større, mindre eller lik i de to gruppene (Figur 15). Vi har henholdsvis svært lav og lav tillit til effektestimaten (Vedlegg 4).

Lundin 2020, undersøkte uheldige hendelser under- og etter sykehusoppholdet (de første 6 uker etter operasjon). Forfatterne har ikke definert hva uheldige hendelser innebærer. Resultatene indikerer mindre risiko for uheldige hendelser under sykehusoppholdet (RR 0,38; 95 % KI 0,08 til 1,79), og etter utskrivelse (RR 0,58; 95 % KI 0,25 til 1,34) ved robotassistert kirurgi. Konfidensintervallene tilsier imidlertid at effekten kan være større, mindre eller lik i de to gruppene (Figur 15). Vi har svært lav tillit til begge effektestimaten (Vedlegg 4).



Figur 15: Intra- og postoperative komplikasjoner og uheldige hendelser under- og etter sykehusoppholdet for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

To ikke-randomiserte studier sammenlignet andel komplikasjoner (intraoperative og postoperative) for robotassistert versus åpen kirurgi. Beck 2018 brukte en kombinasjon av ICD-9 koder og prosedyrekoder, og Chan 2015 brukte ICD-9 koder for å identifisere komplikasjoner. Robotassistert kirurgi var assosiert med mindre risiko for komplikasjoner (RR 0,46; 95% KI 0,32 til 0,64) (Figur 16). Vi har svært lav tillit til effektestimater (Vedlegg 4).

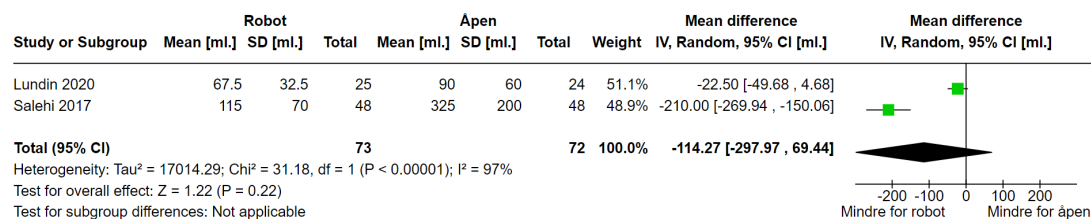


Figur 16: Intra- og postoperative komplikasjoner samlet for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Blodtap

To randomiserte studier sammenlignet estimert blodtap i milliliter (ml) for robotassistert versus åpen kirurgi. Effektestimatet indikerer mindre blodtap ved robotassistert

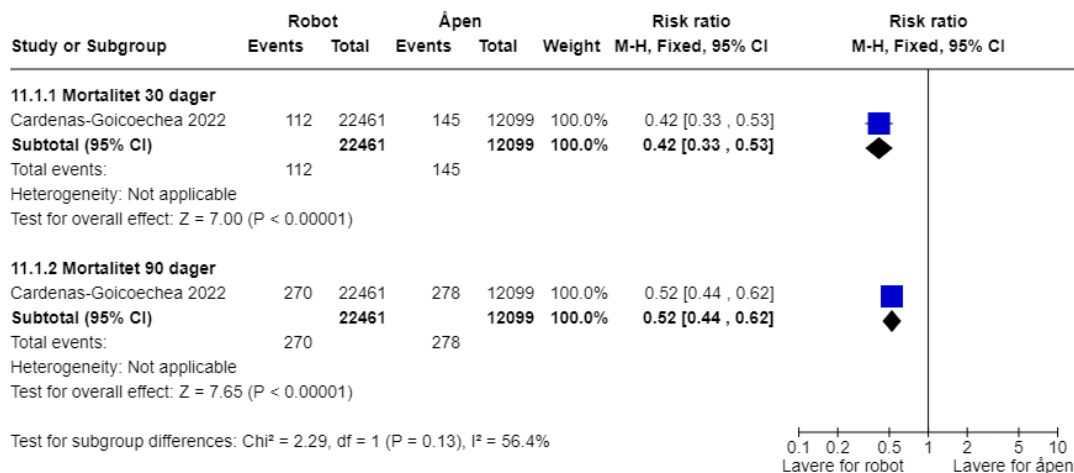
kirurgi (MD -114,27 ml; 95 % KI -297,97 til 69,44 ml), men konfidensintervallet tilsier at effekten kan være større, mindre eller lik i de to gruppene (Figur 17). Vi har svært lav tillit til effektestimateret (Vedlegg 4).



Figur 17: Blodtap (ml) for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

30- og 90 dagers mortalitet

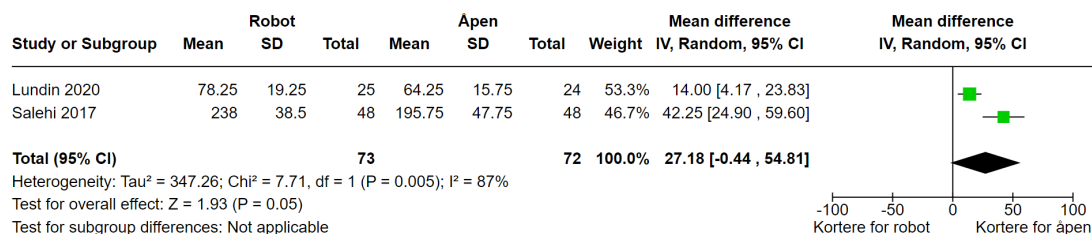
To ikke-randomiserte studier (Cardenas-Goicoechea 2022 og Safdieh 2017), så på 30- og 90-dagers mortalitet for robotassistert versus åpen kirurgi blant personer som var 65 år eller eldre. Disse studiene hadde overlappende populasjoner og vi brukte data fra studien med lengst oppfølgingstid (den nyeste studien). Gruppen som fikk robotassistert kirurgi, hadde lavere dødelighet 30 og 90 dager etter operasjon (RR 0,42; 95% KI 0,33 til 0,53 og RR 0,52; 95% KI 0,44 til 0,62) (Figur 18). Vi har lav tillit til effektestimaterne (Vedlegg 4).



Figur 18: 30- og 90-dagers mortalitet for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Operasjonstid

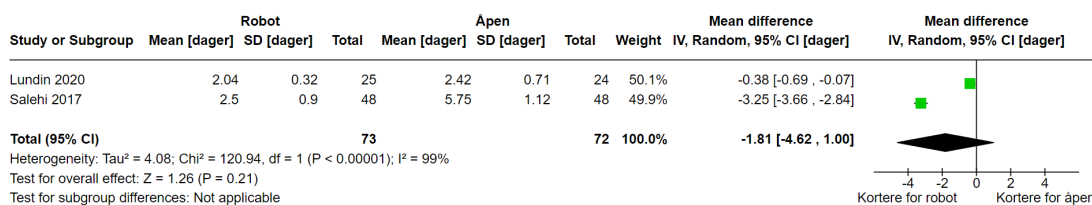
To randomiserte studier undersøkte operasjonstid i minutter for robotassistert versus åpen kirurgi (Lundin 2020 og Salehi 2017). Effektestimateret indikerte at robotassistert kirurgi ga lengre operasjonstid, men konfidensintervallet tilsier at operasjonstiden kan være lik i de to gruppene (MD 27,18 minutter; 95 % KI -0,44 til 54,81 minutter) (Figur 19). Vi har svært lav tillit til effektestimateret (Vedlegg 4).



Figur 19: Operasjonstid i minutter for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Lengde på sykehusopphold

To randomiserte studier undersøkte lengde på sykehusopphold for robotassistert versus åpen kirurgi (Lundin 2020 og Salehi 2017). Effektestimatet indikerer færre dager på sykehus ved robotassistert kirurgi (MD -1,81 dager; 95% KI -4,62 til 1,00 dager), men konfidensintervallet tilsier at effekten kan være større, mindre eller lik i de to gruppene (Figur 19). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (Vedlegg 4).



Figur 20: Liggetid i antall dager på sykehus for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

To ikke-randomiserte studier undersøkte lengde på sykehusopphold for robotassistert versus åpen kirurgi. Safdieh 2017 fant at robotassistert kirurgi var assosiert med høyere andel pasienter med to eller færre liggedager (RR 2,19; 95% KI 2,16 til 2,23) (Figur 21). Vi har lav tillit til effektestimatet (Vedlegg 4).

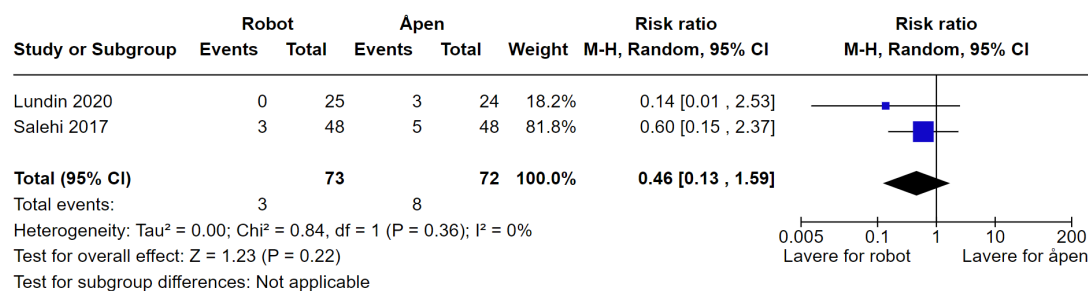


Figur 21: Andel pasienter med to eller færre liggedager for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Chan 2015 oppga ikke tilstrekkelig informasjon til at vi kunne beregne et effektestimat, men rapporterte at liggetid på sykehus for personer med sykkelig overvekt var signifikant kortere for robotassistert versus åpen hysterektomi (median på 1 vs. 4 dager; p < 0,0001).

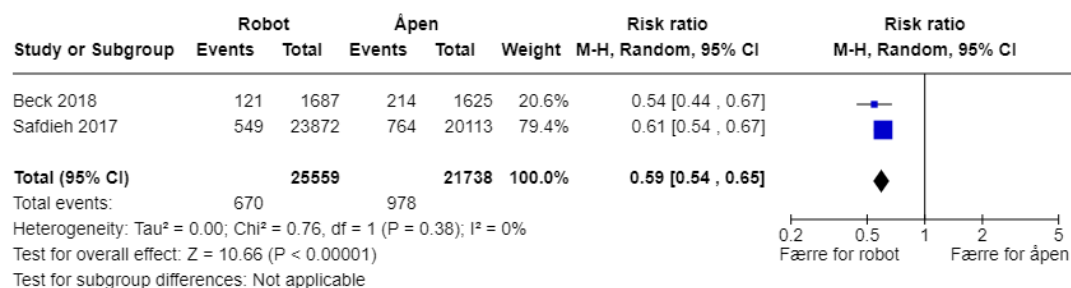
Reinnleggelser

To randomiserte studier så på reinnleggelser for robotassistert versus åpen kirurgi. Lundin 2020 så på reinnleggelser de første seks ukene etter operasjon, og Salehi 2017 de første 30 dagene etter operasjon. Resultatene indikerer at det var lavere risiko for reinnleggelser ved bruk av robotkirurgi, men konfidensintervallene tilsier at effekten kan være større, mindre eller lik i de to gruppene (RR 0,46; 95 % KI 0,13 til 1,59) (Figur 22). Vi har svært lav tillit til effektestimater (Vedlegg 4).



Figur 22: Reinnleggelser 30 dager og 6 uker etter operasjon for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

To ikke-randomiserte studier så på reinnleggelser for robotassistert versus åpen kirurgi. Beck 2018 rapporterte reinnleggelser de første 90 dagene etter operasjon, og Safdieh 2017 rapporterte reinnleggelser de første 30 dagene etter operasjon. Robotassistert kirurgi var assosiert med lavere risiko for reinnleggelser (RR 0,59 95% KI 0,54 til 0,65) (Figur 23). Vi har lav tillit til effektestimater (Vedlegg 4).



Figur 23: Reinnleggelser 30 og 90 dager etter operasjon for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Smerte

Ingen av studiene rapporterte smerte for robotassistert versus åpen kirurgi.

Helserelatert livskvalitet

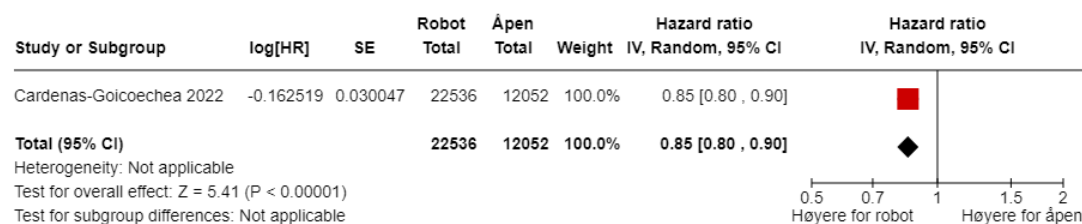
To randomiserte studier undersøkte helserelatert livskvalitet. Lundin 2020 målte helserelatert livskvalitet med måleinstrumentet EQ-5D (49) og fant ikke signifikante forskjeller mellom gruppene i perioden fra 0 til fire dager. Gruppen som fikk robotassistert kirurgi, hadde imidlertid en signifikant raskere bedring av helserelatert livskvalitet i perioden fra fem til 42 dager, selv når det ble justert for komplikasjoner. Kvinnene som fikk robotassistert kirurgi, kom seg tilbake til sitt preoperative nivå nesten to uker

tidligere enn gruppen som fikk åpen kirurgi. Vi har ikke vurdert tillit til effektestimaterne.

Salehi 2018 undersøkte helserelatert livskvalitet før kirurgi og etter 12 måneder med the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ-30). De fant ikke klinisk relevante forskjeller mellom gruppene etter 12 måneder. Forfatterne oppgir kun tall for hvert subskår, og vi har ikke kunnet beregne effektestimater eller vurdere tillit til resultatet.

Langtidsoverlevelse

Ingen randomiserte studier rapporterte overlevelse. To ikke-randomiserte studier undersøkte total overlevelse blant personer på 65 år eller eldre (Cardenas-Goicoechea 2022 og Safdieh 2017). Den ene studien hadde fem års- og den andre hadde tre års oppfølgingstid. Studiene hadde overlappende populasjon, og vi hentet data fra studien med lengst oppfølgingstid (Cardenas-Goicoechea 2022). Gruppen som fikk robotkirurgi hadde bedre overlevelse enn gruppen som fikk åpen kirurgi (HR 0,85; 95% KI 0,80 til 0,90) (Figur 24). Resultatene i de to studiene er samsvarende. Vi har lav tillit til effekt-estimatet (Vedlegg 4).



Figur 24: Fem års overlevelse for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Oppsummering av effekter for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Tabell 6 viser en oppsummering av effektestimaterne fra de inkluderte studiene for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi, samt vår tillit til dem. Der vi har effektestimater fra både randomiserte og ikke-randomiserte studier, presenterer vi det effektestimateret vi har høyest tillit til. Våre vurderinger av tillit beskrives mer detaljert i GRADE-profil-tabeller i Vedlegg 4.

Tabell 6: Oppsummering av effekter for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi, samt vår tillit til resultatene

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til effekt-estimatet (GRADE)	Kommentar
	Åpen kirurgi	Robotassistert teknikk				
Intraoperative komplikasjoner	83 per 1 000	63 færre per 1 000 (fra 81 færre til 97 flere)	RR 0,25 (0,03 til 2,16)	96 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav ^{a,b}	To ikke-RCT rapp. komplikasjoner og antydte færre komplikasjoner etter robotassistert kirurgi. Vi har svært lav tillit til effektestimaten
Postoperative komplikasjoner	333 per 1 000	103 færre per 1 000 (fra 213 færre til 107 flere)	RR 0,69 (0,36 til 1,32)	96 (1 RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{a,b}	
Uheldige hendelser under sykehusopphold	208 per 1 000	129 færre per 1 000 (fra 192 færre til 165 flere)	RR 0,38 (0,08 til 1,79)	49 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav ^{a,b,c}	
Uheldige hendelser etter utskrivning (etter 6 uker)	417 per 1 000	175 færre per 1 000 (fra 313 færre til 142 flere)	RR 0,58 (0,25 til 1,34)	49 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav ^{a,b,c}	
Blodtap	205 ml	MD 114 ml lavere (298 lavere til 69 høyere)	-	146 (2 RCT)	⊕○○○ Svært lav ^{a,e,f}	
30-dagers mortalitet	12 per 1 000	7 færre per 1 000 (fra 8 færre til 6 færre)	RR 0,42 (0,33 til 0,53)	34560 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{d,g}	
90-dagers mortalitet	23 per 1 000	11 færre per 1 000 (fra 13 færre til 9 færre)	RR 0,52 (0,44 til 0,62)	34560 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{d,g}	
Operasjonstid	127 min	MD 27,2 min høyere (0,4 lavere til 54,8 høyere)	-	146 (2 RCT)	⊕○○○ Svært lav ^{a,b}	
Lengde på sykehusopphold (andel som lå <2 dager)	397 per 1 000	472 flere per 1 000 (fra 461 flere til 488 flere)	RR 2,19 (2,16 til 2,23)	48985 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{d*}	To RCT rapp. lengde på sykehusopphold og antydte kortere sykehusopphold etter robotassistert kirurgi. Vi har svært lav tillit til effektestimaten
Reinnleggelser (0-90 d og 0-30 d)	45 per 1 000	18 færre per 1 000 (fra 21 færre til 16 færre)	RR 0,59 (0,54 til 0,65)	47297 (2 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{d,e}	To RCT rapp. reinnleggelser og antydte færre reinnleggelser etter robotassistert kirurgi. Vi har svært lav tillit til effektestimaten.
Fem års total overlevelse	731 per 1 000	1 færre per 1 000 (fra 1 færre til 1 færre)	HR 0,85 (0,80 til 0,90)	34588 (1 ikke-RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{d*}	

KI: konfidensintervall; MD: gjennomsnittsforskjell; n: antall deltakere; RCT: randomisert studie

Vi har nedgradert tilliten til effektestimaten for: a. Bredt konfidensintervall og krysser linja 0 effekt, b. Kun én studie med få deltakere, c. Uklarheter vedr. måling av utfall, d. Mangler justering for viktige konfunderende faktorer e. Mangler informasjon om mulige kointervensjoner, f. Høy heterogenitet, g. Mulig selektiv rapportering * juster ned 2 nivåer **justert ned tre nivåer

Organisering

Det er innført flere enn 20 robotkirurgisystemer i norske sykehus. Felles for robotkirurgisystemene er at de brukes til flere typer indikasjoner. Robotsystemene er ofte plassert på egne operasjonsstuer som er dedikert til robotkirurgi, og som brukes til ulike sykdomsgrupper (gjerne på ulike dager). Denne organiseringen skiller seg fra tradisjonell kirurgi, der man gjerne har hatt separate operasjonsstuer for eksempelvis gynekologisk kirurgi, gastrokirurgi og urologisk kirurgi. Hensikten med den nye organiseringen er at robotkirurgisystemene skal utnyttes maksimalt, slik at kostnaden per operasjon kan holdes så lav som mulig.

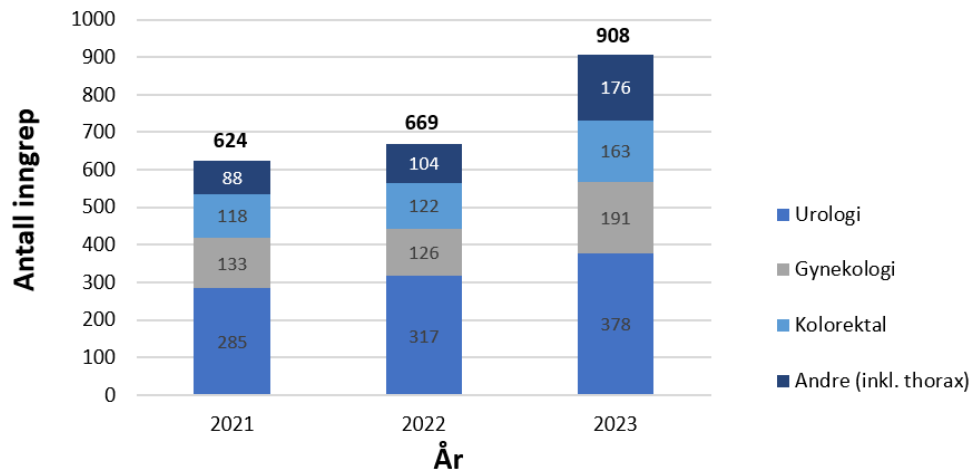
Hvilke, og hvor mange, inngrep som gjøres på robotkirurgisystemene varierer fra sykehus til sykehus. For å illustrere denne variasjonen beskriver vi organiseringen av robotkirurgien ved tre sykehus.

Vi innhentet informasjon om organisering av robotassistert kirurgi fra Haukeland universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN Tromsø) og Akershus Universitetssykehus (Ahus). Informasjonen er innhentet fra kliniske fageksperter tilknyttet denne metodevurderingen (Ahus) og kliniske fageksperter tilknyttet tilsvarende metodevurderinger av robotassistert prostatektomi (Haukeland og UNN Tromsø) og rektumreseksjon (Haukeland og UNN Tromsø). I tillegg har vi fått nyttige innspill fra Stig Müller og Lars Martin Rekkedal ved henholdsvis Ahus og Sykehuset innlandet (Hamar). Alle eksempel-sykehusene er store universitetssykehus. Antall robotassisterte inngrep og organisering av robotkirurgi kan være vesentlig annerledes ved mindre sykehus.

Haukeland universitetssykehus

Haukeland universitetssykehus har tre robotkirurgisystemer som er plassert på tre ulike operasjonsstuer. Den første operasjonsstua brukes til prostatektomi tre-fire dager i uka og andre urologiske inngrep en-to dager i uka. Den andre operasjonsstua brukes til kolorektale inngrep (inkludert rektumreseksjon) tre dager i uka og binyreinngrep null-en dag i uka. Den tredje operasjonsstua brukes til gynekologiske inngrep (inkludert hysterektomi) tre dager i uka og thorax-operasjoner en dag i uka. De to siste operasjonsstuene har som regel en dag i uka uten robotassistert kirurgi. Haukeland kan gjennomføre to robotassisterte prostatektomier eller to hysterektomier innenfor normal arbeidstid, og tre prostatektomier med litt utvidet arbeidstid. Rektumreseksjoner er ofte mer tidkrevende, og det gjennomføres sjelden mer enn to robotassisterte rek-

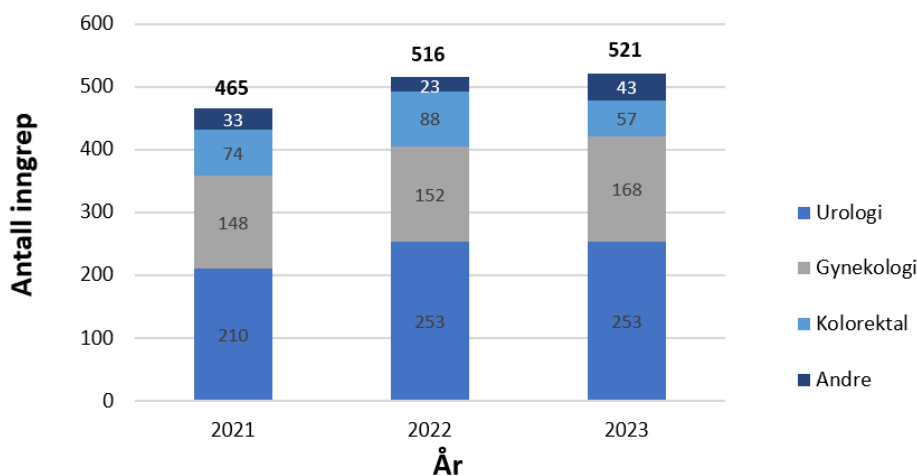
tumreseksjoner på en dag. Haukeland har hatt en økning i antall robotassisterte operasjoner de siste årene, og gjennomførte 908 robotassisterte inngrep i 2023 (Figur5). Det gjennomføres flest urologiske inngrep, hvorav prostatektomi er det mest vanlige inngrepet. Gynekologiske (inkludert hysterektomi) og kolorektale inngrep (inkludert rektumreseksjon) er de nest mest vanlige robotassisterte operasjonene (Figur).



Figur 25. Antall robotassisterte operasjoner per år og per indikasjon ved Haukeland Universitetssykehus.

Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN Tromsø)

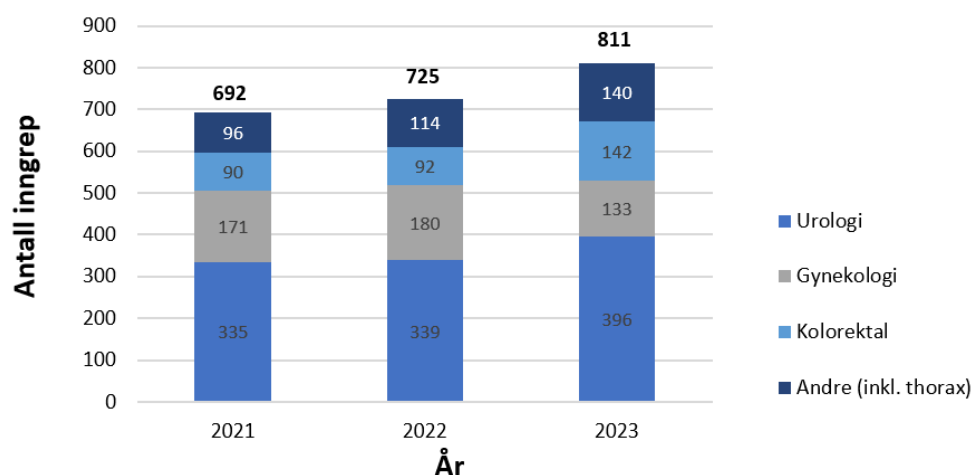
UNN Tromsø har to robotkirurgisystemer. De to systemene brukes til urologisk kirurgi tre dager i uka, gynekologisk kirurgi tre dager i uka, gastrokirurgi to dager i uka, og lungekirurgi en dag i uka. Øre-nese-hals- og endokrin kirurgi har en dag annenhver uke. UNN Tromsø har hatt en økning i antall robotassisterte operasjoner de siste årene, og gjennomførte 521 robotassisterte inngrep i 2023 (Figur). Sykehuset gjør som regel to eller tre prostatektomier per dag. Det gjennomføres flest urologiske inngrep, og om lag halvparten av de urologiske inngrepene er prostatektomier. Gynekologiske (inkludert hysterektomi) og kolorektale inngrep (inkludert rektumreseksjon) er de nest mest vanlige robotassisterte operasjonene (Figur).



Figur 26. Antall robotassisterte operasjoner per år og per indikasjon ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN Tromsø).

Akershus Universitetssykehus (Ahus)

Ahus har to robotkirurgisystemer som er plassert på to forskjellige operasjonsstuer. Den første operasjonsstua brukes vanligvis til prostatektomi en dag i uka, gastrokirurgi to dager i uka og thorax-kirurgi en fast dag i uka. Den siste ukedagen deles mellom hysterektomi og thorax-kirurgi. Den andre operasjonsstua brukes vanligvis til prostatektomi to dager i uka, nyrekirurgi to dager i uka og hysterektomi en dag i uka. Sykehuset påpeker at de endrer fordelingen ved behov, og at det er svært få dager hvor robotkirurgisystemene ikke brukes. Ahus kan gjennomføre to eller tre prostatektomier per dag, tre hysterektomier per dag, og en eller to rektumreseksjoner per dag. Til sammenligning kan Ahus gjøre to hysterektomier per dag og en rektumreseksjon per dag med konvensjonell, laparoskopisk og åpen kirurgi. Antallet robotassisterte inngrep har økt de siste årene, og i 2023 gjennomførte Ahus 811 robotassisterte inngrep. Dette er mer enn 400 inngrep per robotkirurgisystem, og er høye tall både i nasjonal og internasjonal sammenheng. Ahus forteller at de har en egen styringsgruppe for robotkirurgi som har jobbet systematisk med organisering, kapasitetsutnyttelse og trening/opplæring for å øke antallet inngrep slik at prisen per inngrep skal være så lav som mulig. Det gjennomføres flest urologiske inngrep, hvorav prostatektomi er det vanligste inngrepet. Gynekologiske (inkludert hysterektomi) og kolorektale inngrep (inkludert rektumreseksjon) er de nest mest vanlige robotassisterte operasjonene (Figur).



Figur 27. Antall robotassisterte operasjoner per år og per indikasjon ved Akershus universitetssykehus (Ahus).

Personell ved robotassistert kirurgi

Robotassistert kirurgi gjøres vanligvis av et team bestående av to kirurger, to operasjonssykepleiere og en anestesisykepleier. I tillegg bistår en anestesilege som gjerne har ansvar for flere operasjonsstuer samtidig. Dette er samme personelloppsett som brukes til tilsvarende inngrep med konvensjonell, laparoskopisk og åpen teknikk. På Haukeland Universitetssykehus og UNN Tromsø brukes dette oppsettet til alle typer robotassistert kirurgi (inkludert prostatektomi, hysterektomi og rektumreseksjon). På Ahus og Sykehuset Innlandet (Hamar) gjøres flere robotassisterte inngrep med bare en

kirurg. En av operasjonssykepleierne er da spesialutdannet for å assistere kirurgen som sitter ved konsollen. Ahus har laget en egen etterutdanning for denne type operasjonssykepleiere (kalt «*Registered Nurse First Assist*»). Hensikten med den alternative organiseringen er å spare lønnskostnader, og å frigjøre kirurgkapasitet som ofte er en begrenset ressurs. Ahus og Sykehuset Innlandet (Hamar) har god erfaring med den alternative organiseringen for robotassistert prostatektomi og hysterektomi, men benytter standard personelloppsett til rektumreseksjoner fordi det er et nasjonalt krav med to kirurger til dette inngrepet. Sykehusene bruker standard personelloppsett (med to kirurger) for prostatektomier og hysterektomier som gjøres med åpen eller konvensjonell, laparoskopisk teknikk. Både standard og alternativt personelloppsett muliggjør opplæring av kirurger. Kirurg-i-opplæring kan sitte i egen konsoll ved robotkirurgisystem som har to konsoller, eller assistere sammen med kirurg eller spesialutdannet operasjonssykepleier i operasjonsfeltet.

Leverandører av robotkirurgisystemer

Alle robotkirurgisystemer i norske sykehus er forskjellige *da Vinci* modeller fra leverandøren Intuitive. Denne leverandøren har hatt en monopolstilling inntil helt nylig. Nå tilbyr også andre leverandører robotkirurgisystemer i Norden og Norge. Enkelte av de nye leverandørene har vunnet anbudskonkurranser i nordiske land. Eksempelvis har leverandøren Medtronic vunnet anbud med sitt robotkirurgisystem, *Hugo RAS*, for Rigshospitalet i København, Sundsvall i Sverige, og Helsinki i Finland. Leverandøren CMR Surgical har vunnet en rammeavtale i Västra Götalandsregionen for stillingen «mobil kirurgirobot» med sitt robotkirurgisystem, *Versius*. I den samme rammeavtalen vant leverandøren Intuitive for stillingen «stasjonær kirurgirobot» med sitt robotkirurgisystem, *da Vinci*. Västra Götalandsregion er den største helseregionen i Sverige og inkluderer blant annet Sahlgrenska Universitetssykehus. Denne informasjonen er innhentet fra de aktuelle leverandørene.

Andre forhold ved organisering av robotassistert kirurgi

Det er også andre forhold som har betydning for organisering av robotkirurgi. Nedenfor lister vi eksempler på forhold som kan være nyttige å vurdere, men som vi ikke har beskrevet eller hensyntatt i denne metodevurderingen:

- Infrastruktur for å utnytte robot-kapasiteten
- Opplæringsbehov
- Rekruttering og tilgang til helsepersonell
- Funksjonsfordeling mellom sykehus
- Sentralisering/desentralisering
- Sårbarhet ved bruk av avansert teknologisk utstyr
- Bærekraft

Helseøkonomisk vurdering

Helsesektoren må forholde seg til begrensede ressurser og gitte budsjetter. Metodevurderinger brukes som grunnlag for beslutninger om innføring, bruk og revurdering av metoder. Metoder for bruk i norsk helsetjeneste skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier – nytte-, ressurs- og alvorlighetskriteriet (50). Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Jo større nytte et tiltak har og jo mer alvorlig en tilstand er, jo høyere ressursbruk kan aksepteres (50). Dermed er det behov for å beregne og vurdere ressursbruk i forhold til nytte, og belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse.

En helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer kostnader og helseeffekter av helsetiltak. Hensikten er å gi bedre informasjonsgrunnlag for beslutninger som bidrar til mest mulig effektiv bruk av helsesektorens ressurser, i tråd med nasjonale retningslinjer for prioritering (24). Den anbefalte analysen for å informere prioriteringskriteriene på gruppenivå i Norge, er kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY). En slik analyse er spesielt relevant når et helsetiltak er mer effektivt og samtidig mer kostbart, sammenlignet med alternativet, eller dagens praksis. I tilfeller der det gjennom dokumentasjon er sannsynliggjort at klinisk effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet lik for intervensjon og skomparator, kan det imidlertid gjennomføres en forenklet vurdering av økonomiske konsekvenser (51).

Vår systematiske oppsummering av klinisk effekt, viste at kunnskapsgrunnlaget for robotassistert hysterektomi er usikkert. Det er ikke mulig å fastslå om denne operasjonsteknikken gir bedre helse for pasientene sammenlignet med laparoskopi eller åpen kirurgi. Da vi ikke har kunnet dokumentere sikre forskjeller i helseeffekter mellom de ulike metodene, gjennomførte vi en forenklet kostnadsvurdering. En modellbasert analyse kan bli aktuelt i fremtiden hvis det kommer nye studier som viser forskjell i klinisk effekt. Vi har derfor, i tråd med oppdraget fra Bestillerforum for Nye Metoder (ID2022_132, 23.10.2023), gjennomført en forenklet kostnadsvurdering for de relevante kirurgiske metodene for hysterektomi.

Fra et helseøkonomisk perspektiv, bør den minst kostbare metoden foretrekkes i situasjoner hvor intervensjoner enten er «faglig likeverdige», eller kan vurderes å ha lignende klinisk effekt.

Målet med kostnadsanalysen var å presentere gjennomsnittlige behandlingstkostnader for robotassistert hysterektomi for kvinner med endometriekreft i Norge, sammenlignet med gjennomsnittlige behandlingstkostnader for laparoskopisk og åpen kirurgi.

Metode

For å evaluere kostnadene ved de forskjellige kirurgiske alternativene for pasienter som gjennomgår hysterektomi, brukte vi tall fra den nasjonale Kostnad Per Pasient (KPP)-modellen fra Helsedirektoratet (52). Pasientgruppen var kvinner med endometriekreft med en gjennomsnittsalder på 66,9 år. De kirurgiske metodene som ble inkludert i vår sammenligning, var robotassistert, laparoskopisk og åpen hysterektomi.

KPP er en betegnelse på en metode for kobling av informasjon om den medisinske behandlingen en pasient har fått, med informasjon om hva denne behandlingen har kostet. Kostnadene beregnes ved å kombinere relevante tilstandskoder og prosedyrekoder (52). KPP beregningsmodeller er utviklet og implementert i alle helseforetak (HF). Følgende beskrivelse av KPP-modellen er gjengitt i den nasjonale spesifikasjonen for modellering av kostnad per pasient/sykehusopphold (52): «Metoden legger til grunn at utredning og behandling av en pasient kan betraktes som en arbeidsprosess som består av en rekke delprosesser. Disse delprosessene klassifiseres i en KPP-modell som gjensidig utelukkende tjenester. Tjenestene skal ha et helsefaglig meningsfylt innhold og kunne kostnadsberegnes separat. Forbruket av tjenestene må kunne kobles til pasienten. Videre forutsetter metoden når det er mulig, at faktisk personelltid, forbruk av legemidler og forbruksmateriell kan knyttes til den enkelte pasient. Ved å summere kostnadene for samtlige tjenester pasienten mottar, inkludert vareforbruket og overveltede felleskostnader, kan det beregnes en unik kostnad for hver pasient».

Dette innebærer at KPP inkluderer kostnader knyttet til forbruksmateriell, innleggelse, komplikasjoner, service av utstyr og personellkostnader. Kapitalkostnader, det vil si kostnader til anskaffelse, og kostnader knyttet til forskning og utvikling er ikke inkludert i KPP (53).

Estimater på kostnad per opphold for de relevante kirurgiske metodene ved hysterektomi, mottatt fra Helsedirektoratet, baserte seg på en del forutsetninger presentert nedenfor (53): «KPP-dataene var basert på alle tellende opphold i innsatsstyrt finansiering (ISF) i aktivitetsåret 2022. Alle norske helseforetak inngikk i beregningen eksklusiv St. Olavs Hospital HF og Helse Nord-Trøndelag HF. Tilstandskode C54 (Ondartet svulst i livmorlegeme) og C54.1 (livmorslimhinne) som hovedtilstand var utgangspunktet for analysen. I tillegg ble investeringskostnader (f.eks. innkjøp av robot) ekskludert med påfølgende avskrivninger, som kategoriseres under kapitalkostnader i analysen. Kostnader knyttet til forbruksmateriell og servicekostnader, både for robotassistert kirurgi og laparoskopi, er inkludert i beregningene. Samtidig er det nødvendig å ta forbehold om at

helseforetakene har fordelt kostnader rett, og at alle utgifter knyttet til engangsutstyr for robotkirurgi er inkludert.»

Vi kjenner til at enkelte også bruker tilstandskode «C54.9 Livmorlegeme, uspesifisert», men pasienter med denne koden er ikke inkludert i KPP-estimatene.

En ulempe med gjennomsnittlige KPP-estimer er at de ikke viser kostnadene for enkeltkomponenter. For å gi et innblikk i hvordan kostnadene fordeler seg mellom ulike innsatsfaktorer, presenterer vi i tillegg detaljerte kostnader fra Sykehuset i Hamar (54). Sykehuset i Hamar er brukt som eksempelsykehus i denne sammenhengen, og er ikke nødvendigvis representativt for hele Norge. Sykehuset er et lokalsykehus og har hatt mye fokus på organisering for å optimalisere ressursbruk ved robotassistert kirurgi. Sykehuset har utført ca. 700 robotassistert hysterektomier uten komplikasjoner. Sykehuset i Hamar utfører robotassistert hysterektomi, tradisjonell laparoskopi og åpen hysterektomi.

Vi har forsøkt å få informasjon om kostnader fra flere norske sykehus, men har ikke mottatt tilsvarende informasjon fra andre kilder. Vi har presentert detaljerte kostnader for robotassistert hysterektomi fra Sykehuset i Hamar, men har begrenset informasjon om åpen hysterektomi og tradisjonell laparoskopisk hysterektomi.

Kapitalkostnader/investeringskostnader

Frem til nå har det vært mangel på konkurranse mellom robotsystemer i det norske markedet. Robotassistert kirurgi er forbundet med meget høye kostnader, både for anskaffelse og til drift. I løpet av 2024 forventes det reell konkurranse i markedet. Vi har kontaktet tre leverandører av robotkirurgisystemer for å få innkjøpspriser for robotsystemer. Alle leverandørene sendte oss listepriiser uten rabatter. I stedet for disse listepriisene, som kan gi et feilaktig kostnadsbilde, har vi valgt å bruke historiske tilbudspriser fra Helse Sør-Øst (55). De historiske prisene er basert på Helse Sør-Øst sine anskaffelser av robotkirurgisystemer fra produsenten Intuitive i perioden 2018–2022 og er vesentlig lavere enn listepriisene.

Intuitive har to modeller tilgjengelig i det norske markedet:

- da Vinci modell Xi
- da Vinci modell X

Model Xi er den dyreste modellen. Modellen har et bevegelig operasjonsbord som gjør at pasienten kan flyttes under operasjon. Dette gir et større tilgjengelig operasjonsområde. Modell X har samme type operasjonsarmer som Xi-modellen og kan i prinsippet brukes til samme inngrep (inkludert hysterektomi). Modell X erstatter den tidligere Si-modellen og har ikke bevegelig operasjonsbord. Både modell Xi og modell X kan leveres med dobbel eller singel konsoll. Dobbelt konsoll har to konsoller for styring av operasjonsarmene som gjør at to kirurger kan samarbeide om inngrepet. Dobbelt konsoll er mest aktuelt ved opplæring, og er dyrere.

Våre kliniske fageksperter informerte oss om at da Vinci X-modellen er tilstrekkelig for hysterektomi. Vi har inkludert tilbudspriser for modell X singel konsoll i denne metodevurderingen, men det kan tenkes at modell X dobbel konsoll er mer relevant for universitetssykehusene. Investeringskostnader for tradisjonell laparoskopi er basert på kostnader vi har mottatt av Sykehuset i Hamar (54).

Vi er kjent med at tilbudspriser fra Intuitive er avhengig av antall robotsystemer som kjøpes og antall operasjoner som skal gjøres på hvert robotsystem. Leverandøren tilbyr også tilbakebetalingsavtaler basert på antall utførte operasjoner. Estimaten vi har fått fra Helse Sør-Øst RHF er imidlertid enkle tilbudspriser for de ulike robot-modellene (55).

I samråd med kliniske fageksperter, er kostnader knyttet til innkjøp av robot og tradisjonell laparoskopi beregnet for to scenarier: 200 eller 400 operasjoner per system per år for robotassistert hysterektomi. Tilsvarende tall ble lagt til grunn for laparoskopisk hysterektomi. Levetiden til et robotsystem kan variere fra syv til 15 år. Basert på råd fra våre kliniske fageksperter, anslo vi at levetiden til et robot-system er ti år, mens levetiden for laparoskopisk utstyr er fem år i våre beregninger (54). Kostnader ble diskontert med en rate på 4 % per år (56). Vi inkluderte mva. der det var relevant for vår analyse.

Basert på innspill fra fagekspertene, har vi ikke inkludert kostnader forbundet med de fysiske operasjonsstuene siden pasientene uansett må opereres, og samme operasjonsrom stort sett kan brukes for alle de tre metodene (54). Vi har heller ikke inkludert investeringer for åpen kirurgi på grunn av antatt svært lave kostnader.

Resultater

Resultatene fra Helsedirektoratet viste at 50 % av alle hysterektomier for endometrie-kreft var robotassisterte, mens 40 % ble utført med tradisjonell laparoskopi og 10 % med åpen kirurgi. Gjennomsnittsalder for alle prosedyrene var 66,9 år. Åpen kirurgi hadde høyest antall liggedager (6,2 dager), etterfulgt av robotkirurgi (2,1 dager) og laparoskopi (1,8 dager).

Resultatene fra Helsedirektoratet for alle tre prosedyrene, basert på kostnad per pasient/sykehusopphold, er presentert i Tabell 7 og 8 (53). Kostnaden per sykehusopphold var høyere for pasientene som fikk robotassistert hysterektomi (NOK 125 648) enn for pasienter som fikk laparoskopi (NOK 93 951). Kostanden per sykehusopphold var høyest for pasientene som fikk åpen hysterektomi (NOK 174 012). Alle disse estimatene er uten investeringskostnader. Vi vet ikke om pasientgruppene var sammenlignbare og kan følgelig ikke avgjøre om kostnadsforskjellene skyldes operasjonsteknikkene eller ulikheter i pasientkarakteristika. Om lag 23 % av pasientene som fikk hysterektomi i 2022, hadde DRG-kode (354) med bakenforliggende komorbiditet eller komplikasjoner. Dette gjaldt 21,1 %, 24,1 % og 25,9 % av pasientene som fikk henholdsvis laparoskopisk, robotassistert og åpen kirurgi.

Tabell 7: Sammendrag av KPP-estimer: antall, liggetid og alder i 2022 (53)

	Robot	Laparoskopi	Åpen
Antall opphold	120	95	27
Gj.snittlig alder	66,2	67	69,6
Gj.snittlig liggetid (dager)	2,06	1,8	6,21

Tabell 8: Gjennomsnittlig Kostnad per Opphold i 2022 (53)

	Robot	Laparoskopi	Åpen
Kostnad per Opphold (KPO)- NOK	125 648	93 591	174 012

For robotassistert kirurgi vil KPP estimatet gå ned til NOK 108 663,- hvis vi utelater 8 opphold som har en kostnad over NOK 200 000 (ekstremverdier) (53).

Tabell 9 viser enhetskostnadene og ressursbruken fra Sykehuset i Hamar. Kostnader knyttet til forbruksmateriell og service var høyere ved bruk av robotassistert kirurgi enn tradisjonell laparoskopisk kirurgi (Tabell 10). Kostnader knyttet til opphold på postoperativ avdeling var litt lavere ved robotkirurgi enn ved laparoskopisk kirurgi (Tabell 10).

I vår sammenlignende analyse fra sykehuset i Hamar var kostnaden per prosedyre presentert i Tabell 10. Kostnaden per prosedyre var høyere for pasientene som fikk robotassistert hysterektomi (NOK ■■■) enn for pasienter som fikk laparoskopi (NOK ■■■). Kostnaden per prosedyre var høyest for pasientene som fikk åpen hysterektomi (NOK ■■■). Den inkrementelle forskjellen i kostnader mellom robotassistert kirurgi og laparoskopi var NOK ■■■ og NOK ■■■ mellom robot og åpen kirurgi.

Sykehuset i Hamar har svært få konverteringer til åpen kirurgi, og hadde ingen registrerte komplikasjoner for robotassistert hysterektomi i 2023 (54). Vi ikke vet om det er forskjell mellom pasientgruppene som fikk robotassistert, laparoskopisk og åpen hysterektomi.

Tabell 9: Enhetskostnader og ressursbruk ved Sykehuset i Hamar (54)

Enhet	Enhets-kostnad (NOK)	Robot	Laparo-skopi	Åpen
Liggedager	12 120	1 dag	1 dag	3 dager
Operasjonsstue**	Lik for alle metodene (NOK)	NOK 31 982	NOK 31 982	NOK 31 982

Forbruksmaterie	Basert på metoden	Monopolar saks, saksedekke, Maryland bipolar forc, stor nål, driv, 3-porter, med 3 armdekker.	Standard engangs for lap. inkl. vask/steril og medikamenter, Engangs ligasure maryland	Standard laparotomiset, med vask/steril + medikamenter og anestesi, Engangs ligasure impact
Post-operativ	NOK 1 142	3 timer	4 timer	6 timer
Service-avtale	Basert på metoden	350 prosedyrer (Årlig Pris € [redacted] [redacted]*)	250 prosedyrer (Service NOK [redacted] /- 5 år Karl S.)	

*eksl(mva), **1 Overlege, 3.5 sykepleiere, 0 LIS leger, Støttepersonell, (€= NOK 11.32)

Tabell 10: Kostnader per prosedyre fra Sykehuset i Hamar (eksklusiv komplikasjoner og investeringskostnader (54))

Type	Robot	Laparoskopi	Åpen
	NOK	NOK	NOK
Liggedager	12 120	12 120	36 360
Operasjonsstue	31 982	31 982	31 982
Forbruksmaterie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opphold på postoperativ sengepost	3 426	4 568	6 852*
Servicekostnad*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totalt	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Service-kostnader per prosedyre =årlig pris/antall prosedyrer

*Postoperative prosedyrer for åpen og laparoskopisk hysterektomi utføres på Sykehuset Innlandet Elverum (54).

Kostnaden per enhet assosiert med hver type prosedyre, er presentert i Tabell 10. Kostnad per prosedyre fra Sykehuset i Hamar var lavere enn de landsdekkende KPP resultatene som ble rapportert av Helsedirektoratet, men følger likevel en lignende trend med hensyn til kostnaden per pasient, som er høyere for robotassistert kirurgi enn for laparoskopi, og lavere robotassistert kirurgi enn for åpen kirurgi. Antall liggedager ble funnet å være 50 % lavere for alle tre prosedyrer sammenlignet med KPP fra Helsedirektoratet. Kostnad per liggedag brukt i beregningen fra Sykehuset i Hamar, var også lavere enn gjennomsnittlige kostnader som vanligvis brukes i metodevurderinger på nasjonalt nivå (57).

Investeringskostnader, kostnader knyttet til innkjøp av robot og laparaskopi

Tilbudspriser fra Helse Sør-Øst (RHF) for innkjøp av da Vinci modell X i 2020 var for single konsoll-modellen (€ [REDACTED]). For da Vinci modell X dobbel konsoll har vi tilbudspriser for 2022 (€ [REDACTED]). Dobbelt konsoll er mest aktuelt ved opplæring. Kostnad per prosedyre er beregnet for en levetid på ti år og er diskontert.

Investeringskostnader/ innkjøpskostnader for laparaskopi er basert på informasjon mottatt av Sykehuset Hamar. Innkjøpskostnader for laparaskopi (modellen Karl S.) er estimert å være på ca. NOK [REDACTED]. Vi har beregnet kostnad per prosedyre for en levetid på fem år og kostnadene er diskonterte.

Vi har ikke fått volumbaserte priser fra Helse Sør-Øst RHF og derfor har vi ikke inkludert kostnadsreduksjonen knyttet til «Extended use program». I dette programmet gir Intuitive trinnvis tilbakebetaling avhengig av antall operasjoner.

Vi har presentert resultatene for investeringskostnadene for laparaskopi (54) som rapportert av Sykehuset i Hamar (Tabell 11), og investeringskostnaden for robotkirurgi systemer (da Vinci X singel og da Vinci X dobbel) fra Helse Sør-Øst (Tabell 12). Resultatene er også presentert for kostnad per prosedyre for to ulike scenarier: 200 operasjoner per system per år, og 400 operasjoner per system per år (Tabell 11 og 12). Kostnad per prosedyre per system per år, er lavere for laparaskopi enn for robot.

Tabell 11: Investering Kostnader for Laparaskopi i 2023 (Sykehuset i Hamar) (54)

		Årlig kostnad over 5 års levetid	Per prosedyre (antatt 200)	Per prosedyre (antatt 400)
Kapitalkostnader (Karl S.)	NOK [REDACTED]**	NOK [REDACTED]	NOK [REDACTED]	NOK [REDACTED]

*Diskonteringsrente 4%. **inkl.mva

Tabell 12: Investeringskostnader for Robot (X modellen), Tilbudspriser fra Intuitive til Helse Sør-Øst (2020 – 2022) (55)

År	Modell		Årlig kostnad over ti års levetid	Per Prosedyrer (200)	Per Prosedyrer (400)
		NOK	NOK	NOK	NOK
2020	Da Vinci X ([REDACTED])	XXXXX** (€ [REDACTED]) [¤]	[REDACTED]*	[REDACTED]	[REDACTED]
2022	Da Vinci X dobbel ([REDACTED])*	XXXX** (€ [REDACTED]) [¤]	[REDACTED]*	[REDACTED]	[REDACTED]

*Diskonteringsrente 4%. **inkl.mva, [¤]Tilbudspriser i € eksklusiv.mva, €= NOK 10,7, 2020 og €= NOK 10,16, 2022

Diskusjon

Hovedfunn

Vi inkluderte tre randomiserte studier beskrevet i seks publikasjoner (35-40) og seks ikke-randomiserte studier beskrevet i syv publikasjoner (41-47). I alle studiene var populasjonen kvinner med endometriekreft som fikk utført hysterektomi. Sykdomsstadier og andel pasienter som fikk fjernet lymfeknuter, varierte i studiene.

De randomiserte studiene var utført i Sverige og Finland i tidsrommet 2016-2020. To sammenlignet robotassistert kirurgi med åpen kirurgi, og én sammenliknet robotassistert kirurgi med laparoskopi.

Samtlige av de ikke-randomiserte studiene ble gjennomført i USA i tidsrommet 2015-2022. Studiene sammenlignet robotassistert kirurgi med laparoskopi (n=2), åpen kirurgi (n=1), eller med både laparoskopi og åpen kirurgi (n=3).

Effekter av robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Vi fant at robotassistert kirurgi, sammenlignet med laparoskopi, muligens medfører:

- Redusert operasjonstid
- Liten eller ingen forskjell i blodtap
- Redusert 30-dagers mortalitet
- Redusert lengde på sykehusopphold

(vi har lav tillit til disse resultatene)

Basert på tilgjengelig dokumentasjon er det ikke mulig å avgjøre hvordan robotassistert hysterektomi påvirker intra- og postoperative komplikasjoner, konvertering til åpen kirurgi, postoperativ smerte, reinnleggelser, og total- og sykdomsfri overlevelse sammenlignet med laparoskopisk hysterektomi.

Effekter av robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Vi fant at robotassistert kirurgi, sammenlignet med åpen kirurgi, muligens medfører:

- Redusert 30- og 90-dagers mortalitet
- Redusert lengde på sykehusopphold
- Færre reinnleggelser
- Økt fem års overlevelse

(vi har lav tillit til disse resultatene)

Basert på tilgjengelig dokumentasjon, er det ikke mulig å avgjøre hvordan robotassistert hysterektomi påvirker intra- og postoperative komplikasjoner, uheldige hendelser under- og etter sykehusoppholdet, blodtap eller operasjonstid sammenlignet med åpen hysterektomi.

Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelig?

Vi identifiserte bare tre randomiserte studier som møtte inklusjonskriteriene våre, og disse hadde få deltakere. Studiene var utført i Sverige og Finland, som har et helsevesen som i stor grad ligner det norske, og resultatene fra disse vil i stor grad være overførbare til norske forhold. Vi inkluderte også ikke-randomiserte studier. Samtlige av disse studiene var utført i USA, som har et helsevesen med en annen type organisering enn vårt, og overførbareheten til norske forhold er derfor noe usikker.

Hysterektomi ved endometriekreft innebærer ofte mer eller mindre omfattende fjerning av lymfeknuter (lymfadenektomi). De fjernede lymfeknutene undersøkes for å se om de inneholder kreftceller. Denne informasjonen er viktig for å angi detaljert sykdomsstadium slik at man kan velge hensiktsmessig behandling. Samtidig kan omfattende lymfadenektomi øke risikoen for komplikasjoner og lymfeødem (4;58). Blant pasienter med lavrisiko endometriekreft er andelen med spredning til lymfeknuter relativt lav, og man ønsker sjelden å gjøre omfattende lymfadenektomi for denne gruppen (59). Ifølge våre kliniske fagekspert, er det likevel en økende trend at det utføres lymfadenektomi, også hos pasienter som ikke tilhører høyrisikogrupper. Vaktpost-lymfeknute-teknikk er en mer skånsom form for lymfadenektomi. Teknikken går ut på å undersøke den første lymfeknuten kreftcellene kan spre seg til. Hensikten er å identifisere eventuell spredning og å unngå å fjerne unødvendig mange lymfeknuter (58;60). Ifølge våre fagekspert utføres denne teknikken ved hjelp av robotassistert kirurgi i Norge.

I de inkluderte studiene var det stor variasjon i andel pasienter som fikk utført lymfadenektomi, og flere av studiene rapporterte ikke hvorvidt lymfadenektomi ble utført. Studiene hadde i hovedsak utført tradisjonell lymfadenektomi. En av studiene (Argenta 2022) oppga at en liten andel av pasientene (1,6 %) fikk utført lymfadenektomi med vaktpost-lymfeknute-teknikk, men hadde ikke egne analyser for denne gruppen. Det er viktig å påpeke at grad av lymfadenektomi i de inkluderte studiene, ikke nødvendigvis gjenspeiler norske retningslinjer og norsk praksis. Dette kan begrense overførbareheten av resultatene i denne metodevurderingen.

I samråd med våre fagekspert, kom vi frem til hvilke diagnoser vi skulle inkludere. Vi ble enige om å ekskludere studier der hysterektomi inngikk som del av et større inngrep. Dette gjaldt for eksempel studier om endometriose og fremfall av livmor, der behandlingen ofte innebærer mer omfattende kirurgi enn kun hysterektomi. Vi ble enige om å ekskludere studier som inkluderte både populasjoner som omfattes av våre inklusjonskriterier og populasjoner vi skulle ekskludere, dersom studien kun presenterte resultater for den samlede populasjonen. Denne avgrensingen medførte at vi ikke fant

studier om benigne indikasjoner som møtte inklusjonskriteriene. Vi fant en del studier om benigne indikasjoner som var av interesse, men alle unntatt én inkluderte populasjoner vi skulle ekskludere, og hadde kun samlede analyser for hele populasjonen. En ikke-randomisert studie møtte inklusjonskriteriene da den kun inkluderte kvinner med myomer, men denne ble ekskludert på grunn av kritisk risiko for systematiske skjevheter. Alle studiene vi inkluderte, omhandler derfor endometriekreft, og vi kan ikke si noe om effekten av robotassistert hysterektomi for benigne indikasjoner basert på denne metodevurderingen. Vaginal hysterektomi utføres hovedsakelig ved benigne indikasjoner, og vi fant følgelig heller ingen studier som sammenlignet robotassistert og vaginal hysterektomi.

Vi har, som tidligere nevnt, identifisert en Cochrane oversikt av Lawrie og kollegaer fra 2019 (28), som presenterer resultater fra randomiserte studier om robotassistert hysterektomi ved benigne indikasjoner. Vi har valgt å formidle resultatene fra denne oversikten i en egen publikasjon (48). Når vi ser resultatene fra vår metodevurdering og Cochrane-oversikten samlet, ser vi at kunnskapsgrunnlaget for effekten av robotassistert hysterektomi er svakt, både for benigne og maligne indikasjoner.

Gitt den begrensede datamengden for de ulike inkluderte prosedyrene, kan effekten av én studie ha stor innvirkning på størrelsen og retningen på effektestimaterne, og dermed også på kostnadseffektiviteten av tiltaket. Vi forventer derfor at ny forskning vil kunne ha en betydelig innvirkning på resultatene.

Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?

Det er mye usikkerhet knyttet til resultatene, og vi vurderte gjennomgående tilliten til effektestimaterne til å være lav eller svært lav. De viktigste årsakene til nedgradering av tilliten, var risiko for systematiske skjevheter, og inkonsistente og upresise resultater.

Vi inkluderte tre randomiserte studier. Tilliten til effektestimaterne fra studien som sammenlignet robotassistert kirurgi med laparoskopi, ble nedjustert på grunn av manglende beskrivelse av randomiseringsprosessen, samt at resultatene kun var basert på én studie med få deltakere. Tilliten til effektestimaterne intra- og postoperative komplikasjoner og uheldige hendelser under- og etter sykehusoppholdet, ble nedjustert fordi utfallene ikke var definert og fordi studiene ikke beskrev hvordan utfallene ble målt. Vi nedjusterte tilliten til enkelte effektestimater fordi konfidensintervallene var brede og omfattet ingen effekt og effekt i begge retninger, og/eller fordi effektestimateret bare var basert på én studie med få deltakere.

De fleste av effektestimaterne fra de ikke-randomiserte studiene er basert på svært mange deltakere, og har hovedsakelig tilstrekkelig statistisk styrke (Vedlegg 4). Vår tillit til effektestimaterne er likevel lav, eller svært lav. Sammen med fagekspertene, identifiserte vi seks viktige konfunderende faktorer som vi undersøkte om studiene hadde justert for (beskrevet i avsnittet *Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studi-*

ene). Den viktigste grunnen til at vi har nedgradert tilliten til effektestimatene, er at studiene har høy risiko for systematisk skjevhet fordi de ikke justerte for flere viktige konfunderende faktorer.

Sammenlignet med randomiserte kontrollerte studier, er ikke-randomiserte studier mer utsatt for systematiske skjevheter. For eksempel vil konfunderende faktorer, med mindre de er tatt høyde for i analysene, kunne påvirke resultatene. De inkluderte, ikke-randomiserte studiene har justert for ulike konfunderende faktorer, og samtlige av studiene manglet justering for antatt viktige faktorer. For eksempel justerte ingen av studiene for tidligere bukoperasjoner og uterusstørrelse, noe som kan ha påvirket effektestimatene i enkeltstudiene og resultatene av våre metaanalyser.

Det er viktig å understreke at også andre faktorer enn de seks vi definerte som viktige, kan være konfunderende. Resultatene som er basert på ikke-randomiserte studier kan også være påvirket av ukjente, konfunderende faktorer, og/eller av kjente, konfunderende faktorer som ikke er tilstrekkelig justert for. Dette er i praksis umulig å utelukke og omtales ofte som rest-konfundering.

Samtlige av de ikke-randomiserte studiene var fra USA. Det amerikanske helsevesenet er drevet og finansiert av private, og de fleste behandlinger krever helseforsikring. Tilgang til behandling avhenger i stor grad av pasientens sosioøkonomiske status. I praksis medfører dette at personer med høy sosioøkonomisk status kan ha bedre tilgang på de beste behandlingene enn de med lav sosioøkonomisk status. Sosioøkonomisk status er tett knyttet til helsetilstand. Dette kan f.eks. bety at pasienter med høy sosioøkonomisk status og gode forsikringsordninger, i større grad blir operert med robot enn pasienter med lav sosioøkonomisk status. Samtidig har pasienter med høy sosioøkonomisk status bedre forutsetninger når det gjelder helseutfall som overlevelse o.l. I de ikke-randomiserte studiene fra USA, er det stor fare for at slik seleksjonsbias kan ha påvirket utfallene. Kun to av studiene (43;44) oppga at de justerte for faktorer relatert til sosioøkonomisk status som inntekt, forsikringstype o.l. i sine analyser.

Våre resultater viser mulige fordeler ved robotassistert kirurgi for 30- og 90-dagers mortalitet og langtids-overlevelse. Våre fagekspertene mener disse utfallene bør tolkes med varsomhet da de ikke gjenkjenner dette fra egen praksis. De mener det kan være andre forhold ved studiene som påvirker disse utfallene enn selve hysterektomien, som f.eks. skjevhet i seleksjon av pasienter.

Vi nedjusterte tilliten til samtlige av effektestimatene fra de ikke-randomiserte studiene for mulig selektiv rapportering. Vi nedjusterte også tilliten til en del av effektestimatene for manglende informasjon om mulige ko-intervensjoner, brede konfidensintervall og høy heterogenitet.

Når det gjelder kostnadsestimatene, er det usikkerhet knyttet til om pasientgruppene for ulike de kirurgiske teknikkene er sammenlignbare, noe som kan ha påvirket kostnadsestimatene.

Styrker og svakheter ved denne metodevurderingen

Systematisk litteratursøk og seleksjon

Denne systematiske oversikten er basert på et grundig, systematisk litteratursøk etter studier publisert frem til juli 2023 i flere relevante databaser, ved hjelp av en eksplisitt søkestrategi. Vi gjorde parvise, uavhengige vurderinger av studienes relevans i henhold til inklusjonskriteriene. Vi har også gjennomgått relevante systematiske oversikter og referanselister, forhørt oss med fagekspertene om de har kjennskap til relevante studier, og søkt etter pågående studier frem til desember 2023. Vi kan likevel ha gått glipp av studier som har brukt andre begreper for robotassistert kirurgi og inkludert andre indikasjoner i tittel eller sammendrag enn vi har brukt i søket, men vi anser det som sannsynlig at vi har identifisert det som finnes av aktuelle, relevante studier innenfor perioden for vårt litteratursøk.

En svakhet ved denne metodevurderingen, er at vi, av ressurs hensyn, valgte å ekskludere ikke-randomiserte studier med mindre enn 100 deltakere i én studiearm. Vår vurdering er at den største ulempen ved å gjøre dette, sannsynligvis er at ekskluderte studier kan ha rapportert utfall, som for eksempel livskvalitet og andre pasientrapporterte utfallsmål, som de store registerstudiene ikke gjorde.

Inklusjon av randomiserte og ikke-randomiserte studier

Vi har inkludert både randomiserte og ikke-randomiserte studier i denne metodevurderingen. Fordelen med randomiserte studier er at eventuelle forskjeller mellom behandlings- og kontrollgruppe kan tilskrives effekten av behandling. Man kan med andre ord identifisere kausale sammenhenger. For ikke-randomiserte studier er dette mer problematisk. Nettopp fordi deltakerne ikke randomiseres til behandlings- og kontrollgruppe, er det vanskelig å være sikker på at forskjeller mellom gruppene skyldes behandlingen og ikke andre ulikheter mellom gruppene.

Fem av de ikke-randomiserte studiene var basert på registerdata. Sammenlignet med prospektive kohortstudier, er registerbaserte studier mer utsatt for skjevheter relatert til innsamling av data og datakvalitet, da registrene gjerne er opprettet for andre formål enn forskning (61). Vi har ikke kjennskap til kvaliteten på registrene som er benyttet i studiene.

Kvalitetssikring

Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene, samt vår tillit til effektestimaterne, på en systematisk og transparent måte ved hjelp av anerkjente verktøy. Vi har også kvalitetssikret metodevurderingen ved å inkludere fagekspertene, brukerrepresentanter, fagfellevurdering fra en ekstern fagfelle som er ekspert innen fagområdet, samt to interne fagfeller med metodisk ekspertise.

Kirurgens erfaring

Resultatet av kirurgiske inngrep kan påvirkes betydelig av kirurgens erfaring og ferdigheter. Både ved robotassistert, laparoskopisk og åpen hysterektomi gjennomgår kirurgene en læringskurve. Våre kliniske fagekspertter anslo at kirurger som hadde gjennomført færre enn 30 robotassisterte hysterektomier, er i en tidlig opplæringsfase. De anbefalte at vi ikke inkluderte resultater fra kirurger i denne fasen. Vi ekskluderte studier der kirurger helt åpenbart var i opplæringsfasen. Flere av de inkluderte studiene beskrev ikke kirurgenes erfaring. I disse studiene kan vi anta at både erfarne kirurger og kirurger i opplæringsfase er inkludert. Siden de fleste studiene ble gjennomført i den første tiårsperioden etter innføring av robotassistert kirurgi, kan kirurgene ha hatt mindre erfaring med robotassistert kirurgi enn laparoskopi og åpen kirurgi. Dette kan innebære at fordeler ved robotassistert kirurgi er underdrevet i denne metodevurderingen.

Ifølge en rekke studier kan kirurgens erfaring ha stor betydning for utfallene vi har sett på i denne metodevurderingen (62-65). Dette må vi ta høyde for når vi tolker resultatene. Ruiz og kollegaer (64) undersøkte assosiasjonen mellom kirurgers operasjonsvolum og utfall for hysterektomier utført i New York State i tidsrommet 2000 til 2014. De fant at kirurger som utførte få hysterektomier hadde høyere komplikasjonsrater, lengre liggetid og høyere mortalitet blant sine pasienter enn kirurger med høyere operasjonsvolum (uavhengig av operasjonsmetode). Yotsumoto og kollegaer (65) undersøkte betydningen av læringskurven på intraoperative utfall for 45 robotassisterte hysterektomier. De fant at total operasjonstid, blodtap og intraoperative komplikasjoner ble betydelig redusert når kirurgene fikk mer erfaring med roboten, og at læringskurven flatet ut etter 33 operasjoner. Lee og kollegaer (63) undersøkte læringskurvens betydning på operasjonsrelaterte utfall for 88 robotassisterte hysterektomier for benigne og maligne indikasjoner. De fant at operasjonstiden ble redusert etter 23 utførte operasjoner. Akazawa og kollegaer (62) undersøkte betydningen av læringskurven på intraoperative utfall for 81 robotassisterte hysterektomier ved endometriekreft, og fant at det estimerte blodtapet ble betydelig redusert når kirurgen fikk mer erfaring med robot, og at læringskurven flatet ut etter rundt 30 operasjoner.

Kirurgens ergonomi

En svakhet ved vår metodevurdering er at vi ikke har undersøkt hvordan robotassistert, laparoskopisk og åpen hysterektomi påvirker kirurgers ergonomi. Dette er et resultat av at pasienter (og ikke kirurger) ble definert som ønsket populasjon i inklusjonskriteriene. I et enkelt tilleggssøk (søkeord: «robotic surgery» AND «ergonomic»; Database: PubMed), identifiserte vi imidlertid flere studier som undersøkte kirurgers ergonomi ved robotassistert kirurgi. Kirurgens ergonomi og hvordan dette påvirker kirurgenes arbeidshverdag, er viktige aspekter å ta hensyn til i en helhetlig vurdering. Våre fagekspertter påpeker at robotkirurgi kan gi fordeler for kirurgen, da roboten muliggjør at kirurgen kan ha bedre arbeidsstilling ved brukerkonsollen under operasjon (god ergonomi) enn ved andre operasjonsmetoder. Dette støttes av en stor randomisert, multisenterstudie for gynekologisk kreft, som fant at robotassistert kirurgi hadde klare ergonomiske fordeler sammenlignet med laparoskopi. Robotassistert kirurgi opplevdes mindre fysisk anstrengende og ga mindre ubehag i hender, armer, nakke og bein

(66). En observasjonsstudie om hysterektomi ved benigne indikasjoner, fant også ergonomiske fordeler med robotassistert kirurgi sammenlignet med laparoskopi. De fant videre at kirurgene hadde lavere hjerterefrekvens ved robotassistert kirurgi, noe som kan indikere at de opplevde mindre fysisk eller mentalt stress under operasjonen (67). Også observasjonsstudier om andre indikasjoner, har funnet ergonomiske fordeler ved robotassistert kirurgi sammenlignet med konvensjonell laparoskopisk kirurgi (68-70) og åpen kirurgi (70;71). Det er imidlertid rapportert at robotassistert kirurgi kan medføre mer stivhet i nakke og rygg enn konvensjonell laparoskopi, noe som tyder på at det også kan være ergonomiske utfordringer ved robotassistert kirurgi (69).

Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier

Vi har identifisert to systematiske oversikter av nyere dato med relativt like inklusjonskriterier som vår metodevurdering.

Lawrie og kollegaer (2019), undersøkte effekten av robotassistert kirurgi ved gynekologi i en Cochrane-oversikt (28). De inkluderte randomiserte studier som undersøkte effekt av robotassistert kirurgi versus laparoskopi og åpen kirurgi, ved både benigne og maligne indikasjoner. De presenterte egne resultater for hysterektomi, og i analysene skilte de på operasjonsmetode, og på benigne og maligne indikasjoner. Forfatterne identifiserte kun to studier som omhandlet hysterektomi ved endometriekreft, hvorav robotassistert kirurgi ble sammenlignet med laparoskopi i den første studien og med åpen kirurgi i den andre. Begge disse studiene er inkludert i vår rapport, og resultatene samsvarer med våre. Cochrane-oversikten fant liten eller ingen forskjell i komplikasjoner, blodtap og reinnleggelser mellom robotassistert kirurgi, laparoskopi og åpen kirurgi (i samsvar med våre resultater). Forfatterne vurderte kunnskapsgrunnlaget til å være svakt, og hadde lav eller svært lav tillit til samtlige effektestimat (i samsvar med våre vurderinger).

En systematisk oversikt fra 2019 av Cusimano og kollegaer (72) sammenlignet robotassistert og laparoskopisk hysterektomi hos pasienter med sykkelig overvekt og endometriekreft. Denne oversikten inkluderte 51 ikke-randomiserte, singel- og dobbel-armstudier. De fant, i samsvar med oss, små eller ingen forskjeller i intraoperative komplikasjoner mellom robotassistert kirurgi og laparoskopi. De fant imidlertid at robotassistert kirurgi kunne redusere antall konverteringer til åpen kirurgi for personer med sykkelig overvekt, noe vi ikke har undersøkt i vår rapport. Forfatterne har ikke vurdert tillit til resultatene.

Helseøkonomi

Regjeringens melding om prioritering i spesialisthelsetjenesten, anbefaler kvalitetsjusterte leveår som utfallsmål for nytte av behandling og tapte kvalitetsjusterte leveår som mål på sykdommens alvorlighet (50). Etersom vi ikke har kunnet dokumentere sikre helseeffekter for pasienter knyttet til robotkirurgi, er det ikke nødvendig å beregne en

kostnad per kvalitetsjusterte leveår. Vi gjennomførte en forenklet kostnadsvurdering for de inkluderte kirurgiske metodene for hysterektomi.

Mangel på data gjorde det vanskelig å skaffe pålitelig informasjon om bruk av ulike ressurser for de aktuelle metodene. Vi la til grunn de mest relevante, tilgjengelige kildene for beregning av kostnader.

Vi brukte KPP dataene som representerer et nasjonalt gjennomsnitt. Ifølge fagekspertene er det store variasjoner i gjennomføring og organisering av robotkirurgi, og oppsett varierer betydelig mellom norske sykehus. Det er imidlertid en ulempe at vi ikke har fått oppgitt kostnadene for enkeltelementene som inngår. For å gi innblikk i kostnader for enkeltelementer, har vi valgt å presentere detaljerte kostnader fra Sykehuset i Hamar. Dette for å gi et inntrykk av hvilke elementer som påvirker totalkostnaden mest. Det er imidlertid viktig å påpeke at Hamar kun er inkludert som et eksempelsykehus, og at dette sykehuset ikke nødvendigvis er representativt for alle norske sykehus og deres kostnader. Kostnadene fra Hamar er lavere enn det nasjonale gjennomsnittet. Organisering og kostnadsstrukturer varierer mellom sykehus (73).

KPP estimatene som er eksklusiv investeringskostnader viste laparoskopi var det minst kostbare alternativet (NOK 93 591), etterfulgt av robotassistert hysterektomi (NOK 125 648). Åpen kirurgi var mest kostbart (NOK 174 010). Kostnader fra Sykehuset i Hamar viste at laparoskopi var det billigste alternativet sammenlignet med robotassistert og åpen hysterektomi, men den totale kostnaden for alle tre prosedyrene var lavere enn de nasjonale KPP-estimatene. Ifølge informasjonen fra Sykehuset i Hamar, var både kostnader knyttet til forbruksmateriale og service per prosedyre høyere for robotassistert enn tradisjonell laparoskopisk kirurgi, henholdsvis NOK ■■■■■ vs. NOK ■■■■■, og NOK ■■■■■ vs. NOK ■■■■■. For robotassistert kirurgi sammenlignet med åpen kirurgi, var kostnadene til forbruksmaterieell henholdsvis NOK ■■■■■ og NOK ■■■■■.

Helse Sør-Øst har beregnet at driftskostnadene, det vil si kostnadene knyttet til forbruksmaterieell og service, for robotassistert kirurgi utgjorde ca. tre fjerdedeler av livsløpskostnadene ved bruk av robotassistert kirurgi. Av disse utgjør forbruksmaterieell 60 prosent og service 15 prosent (55).

En begrensning ved kostnadsestimatene basert på KPP-modellen er at de beregnede kostnadene er avhengig av riktig registrering av de relevante helsetilstands- og prosedyrekode fra helseforetakene. I tillegg, inkluderte de nasjonale KPP estimatene ikke St. Olavs hospital og Helse Nord-Trøndelag, fordi disse ikke hadde levert data til Helse direktoratets register. Videre er en betydelig begrensning ved KPP-tallene at det er usikkert om pasientgruppene som har fått robotassistert, laparoskopisk og åpen kirurgi er sammenlignbare. Selv om det er små forskjeller i komorbiditet og alder mellom gruppene, kan forskjeller i andre variabler som tumorgrad, tumorstørrelse, omfang av lymfeknutefjerning og BMI, ha påvirket både komplikasjonsrater og kostnader. Uten en

grundig sammenligning av alle variablene, er det ikke mulig å avgjøre om kostnadsforskjellene skyldes selve operasjonsteknikken eller forskjeller mellom pasientgruppene. Imidlertid viser dataene fra Sykehuset i Hamar at kostnadene forbundet med forbruksmateriell og service var betydelig høyere for robotassistert kirurgi enn for laparoskopisk og åpen hysterektomi.

Investeringskostnader er ikke inkludert i beregningen av KPP. Frem til nå har det vært mangel på konkurranse i markedet for robotkirurgisystemer, med kun én leverandør i Norge. Robotassistert kirurgi er fortsatt forbundet med meget høye kostnader knyttet til både anskaffelse og drift, og det finnes ikke en nasjonal anskaffelsesprosess for innkjøp av robotsystemer. Våre beregninger er derfor basert på konfidensielle tilbudspriser mottatt av Helse Sør-Øst RHF, før det fantes reell konkurranse i markedet. Det er imidlertid en forventning om at kostnadene knyttet til investering og drift ved robotassistert kirurgi, kan reduseres fremover som følge av konkurranse i markedet. Innkjøpsprisene er fra Helse Sør-Øst, og gjenspeiler ikke eventuelle geografiske variasjoner. Vi har forsøkt å få tilgang til tilbudspriser fra andre sykehus og regionale helseforetak, men har ikke fått tilgang til slik informasjon.

Høyere operasjonsvolum er knyttet til lavere kostnader per pasient, ettersom investeringskostnaden da fordeles over flere pasienter (73). Liggetid for pasienter kan variere, og dette påvirker prosedyrekostnadene (74). Bemanningsmodell og lengre operasjonstid påvirker både ressursbruk og effektivitet (75)

Vi presenterte historiske tilbudspriser for robotkirurgisystemer fra reelle anskaffelser i Helse Sør-Øst RHF. Basert på disse, beregnet vi at investeringskostnadene for robotkirurgisystemet da Vinci modell X singel var NOK ■■■■ og NOK ■■■■ per prosedyre, ved henholdsvis 400 og 200 prosedyrer per år. Tilsvarende var investeringskostnader for laparoskopi NOK ■■■■ og NOK ■■■■ per prosedyre, ved henholdsvis til 400 og 200 prosedyrer per år. Dette betyr at det er vesentlig dyrere å tilby robotkirurgi på et sykehus som bare kan gjennomføre 200 operasjoner per år, for eksempel på grunn av lavt tilfang av pasienter eller lite hensiktsmessig organisering.

Vi er kjent med at leverandøren tilbyr ulike typer pris-volum rabatter og avtaler med tilbakebetalingsløsninger knyttet til volum. Kostnader til innkjøp av robotkirurgisystem eller laparoskopisystem, kan dermed også være knyttet prismessig til antall operasjoner.

Basert på tilgjengelig dokumentasjon var det ikke mulig å avgjøre om robotassistert hysterektomi påvirker konvertering til åpen kirurgi. Det var også svært få konverteringer fra laparoskopisk til åpen kirurgi i Norge i 2022 (76). Konvertering til åpen kirurgi ble ikke inkludert i kostnadsanalysen. Fordi konverteringsratene er svært lave, vurderer vi at slike kostnader ikke ville påvirket gjennomsnittlig kostnad per prosedyre vesentlig. Det er derfor også lite sannsynlig at inklusjon av slik kostnader ville endret konklusjonene våre. På grunn av manglende data har vi ikke presentert opplæringskostnader som en separat kostnadskomponent. Imidlertid blir kostnadene knyttet

til opplæring, som dekkes av kirurgiske avdelinger, fordelt blant de opererte pasientene, og er dermed inkludert i KPP-analysene.

Overensstemmelse med andre helseøkonomiske evalueringer

Resultater fra internasjonale helseøkonomiske studier, er ikke direkte overførbare til norske forhold. Dette skyldes for eksempel ulike behandlingstradisjoner og enhetspriser. Våre funn samsvarer likevel med funn fra flere internasjonale studier.

En kostnadsanalyse fra et dansk sykehus, sammenlignet robotassistert og åpen hysterektomi ved endometriekreft (77). De fant at robotassistert hysterektomi var billigere enn åpen hysterektomi, men at inklusjon av investeringskostnader for roboten gjorde forskjellen mellom behandlingsoalternativene mindre. Pasientene som fikk robotassistert og åpen kirurgi var sammenlignbare når det gjaldt preoperative pasientkarakteristikker som BMI, alder, ASA Score I og II (78), kardiovaskulære og respiratoriske tilstander, og diabetes type II. Studien rapporterte imidlertid ikke informasjon om pasientenes sykdomsstadium, tumorgrad, og uterus størrelse. Det er derfor usikkert om pasientgruppene var direkte sammenlignbare i studien. Analysen inkluderte heller ikke ressursbruk knyttet til reinnleggelser, postoperative sårinfeksjoner innen 30 dager og alvorlige postoperative komplikasjoner innen fire måneder.

En kostnadsanalyse basert på individdata fra USA, sammenlignet robotassistert og laparoskopisk hysterektomi ved endometriekreft og benigne indikasjoner (79). De fant at robotassistert hysterektomi var dyrere enn laparoskopisk hysterektomi. De fant også at kirurgens erfaring og sykehusets operasjonsvolum var viktige drivere for å redusere kostnader per pasient ved robotassistert kirurgi.

Health Information and Quality Authority (HIQA) fra Irland (73) undersøkte kostnadene ved robotassistert kirurgi sammenlignet med konvensjonell laparoskopi og åpen kirurgi, for hysterektomi. Rapporten indikerer høye kostnader knyttet til robotassistert kirurgi, og mangel på tilstrekkelig evidens for å fastslå helseeffekter for pasientene.

Vi fant ingen skandinaviske studier som sammenlignet alle tre operasjonsmetodene.

Samlet sett, viser litteraturen at robotkirurgi ofte er dyrere enn laparoskopisk kirurgi på grunn av høyere investeringskostnader og driftskostnader.

Resultatenes betydning for praksis

Robotassistert kirurgi tas i bruk for stadig flere indikasjoner innenfor gynekologi og andre fagfelt. Dette er både en nasjonal og internasjonal trend. Det kan se ut til at utvidelsene ikke alltid er basert på grundige vurderinger av dokumentert effekt eller kostnadseffektivitet. Dette kan gjøre det utfordrende å prioritere tilgang til robotkirurgisystemer mellom ulike indikasjoner.

Stadig flere hysterektomier gjøres robotassistert i Norge, og dette er en trend som har vart i flere år. Selv om vår metodevurdering viser at kunnskapsgrunnlaget er for svakt til å si noe sikkert om effekt av robotassistert hysterektomi, indikerer resultatene mulige fordeler ved robotassistert hysterektomi sammenlignet med laparoskopi og åpen kirurgi. Dette er i tråd med våre fageksperters oppfatning samt den kliniske praksisen.

Det er en rekke andre aspekter enn klinisk effekt som bør tas med i en helhetsvurdering ved innføring av en metode. Slike aspekter kan være organisatoriske, økonomiske og etiske konsekvenser, samt kirurgers og pasienters erfaringer. Fagekspertene har blant annet påpekt at pasientenes sykemeldingslengde er et viktig utfall, som både kan si noe om hvordan pasienten tolererer inngrepet, samt den samfunnsøkonomiske effekten av inngrepet. Sykemeldingslengde var ikke med i våre inklusjonskriterier, og ingen av de inkluderte studiene rapporterte dette utfallet. Pasienters fravær fra jobb skal per dags dato ikke tillegges vekt ved prioriteringer innen helsetjenesten i Norge (80).

Fagekspertene påpekte også at utfallet konvertering til åpen kirurgi bør tolkes med varsomhet, da det ikke er entydig negativt om flere pasienter konverteres. Høye konverteringsrater kan i praksis bety at man forsøker å operere flere pasienter med minimal invasiv metode, for å gi dem mulighet til å slippe å gjennomgå åpen kirurgi som er en større operasjon.

Investeringskostnader ved robotassistert kirurgi var betydelig høyere enn investeringskostnadene for de andre kirurgiske metodene. Investeringskostnaden for robotassistert kirurgi fordeles på antall operasjoner over robotsystemets levetid. Bidraget fra investeringskostnaden til kostnad per operasjon, avhenger derfor av antallet operasjoner som utføres. Det betyr at det er dyrere å tilby robotkirurgi ved sykehus som bare kan gjennomføre et begrenset antall robotassisterte operasjoner, for eksempel på grunn av begrenset tilfang av pasienter eller lite hensiktsmessig organisering.

Vi fant at gjennomsnittlig kostnad per sykehusopphold uten investeringskostnad, var høyere for pasienter som fikk robotassistert hysterektomi enn for pasienter som fikk laparoskopisk hysterektomi, og lavere for pasienter som fikk robotassistert hysterektomi enn for pasienter som fikk åpen hysterektomi. Som diskutert over, er det vanskelig å fastslå om disse forskjellene skyldes forskjeller mellom pasientgruppene eller selve operasjonsteknikken. Det er likevel verdt å merke seg at kostnader til forbruksmateriell og service er betydelig høyere for robotassistert enn for laparoskopisk og åpen hysterektomi.

Tiltak i norsk helsetjeneste skal vurderes ut ifra definerte prioriteringskriterier; nytte, ressurs og sykdommens alvorlighet. Disse kriteriene vil vanligvis bli kvantifisert i en metodevurdering, gjennom en helseøkonomisk evaluering. Vår metodevurdering indikerer usikre helsegevinster for robotkirurgi, sammenlignet med de andre kirurgiske alternativene. Robotkirurgi oppfyller slik sett ikke kriteriet nytte, basert på dokumentasjonen som foreligger i dag. I denne situasjonen, er det ikke nødvendig å beregne en

kostnad per kvalitetsjusterte leveår, og det er heller ikke nødvendig å beregne sykdommens alvorlighetsgrad. Kostnader knyttet til innkjøp, forbruksmateriell og service er betydelig høyere ved robotassistert kirurgi enn ved alternativene, noe som medfører at metoden ikke oppfyller prioriteringskriteriet om ressursbruk. Kostnader knyttet til sykehusopphold er som nevnt noe usikre grunnet mulige seleksjonseffekter.

Bruken av robotassistert kirurgi har økt i Norge (2), tross høye kostnader og usikker klinisk effekt. De langsiktige implikasjonene av denne endringen er uklare (81).

Det kan være verdt å vurdere hvilke hysterektomier som har størst fordeler av robotassistert teknikk. Dette bør fortrinnsvis undersøkes i nye studier som er designet for dette formålet. Hvis man finner bedre klinisk effekt i en subgruppe, så bør kostnadseffektiviteten av tiltaket til denne gruppen vurderes på nytt.

Kunnskapshull

Selv om kunnskapsgrunnlaget indikerer mulige fordeler ved bruk av robot, er kunnskapsgrunnlaget i denne metodevurderingen for svakt til å trekke sikre konklusjoner om effekten av robotassistert hysterektomi sammenlignet med andre operasjonsmetoder. Det er derfor behov for flere, godt utførte, randomiserte studier om robotassistert hysterektomi, både ved benigne og maligne indikasjoner for alle de tre sammenligningene; laparoskopisk, åpen og vaginal hysterektomi. Studiene bør inkludere flere deltagere og måle utfall med standardiserte måleverktøy. Ingen av de randomiserte studiene så på langtidsutfall som vaginal prolaps eller overlevelse, og det er behov for randomiserte studier med lang nok oppfølgingstid for å kunne undersøke slike langtidsutfall.

Randomiserte studier kan være vanskelige og etisk utfordrende å gjennomføre, og det er også behov for godt utførte, norske og nordiske observasjonsstudier, fordi resultater fra andre nordiske land sannsynligvis vil være overførbare til norske forhold. Observasjonsstudiene bør justere resultatene for viktige, konfunderende faktorer, slik at risikoen for systematiske skjevheter blir så liten som mulig. Studiene bør også ha lang nok oppfølgingstid til at langtidseffekter kan undersøkes.

Slike randomiserte- eller registerbaserte studier, bør også inkludere en helseøkonomisk evaluering.

Konklusjon

Resultatene indikerer at robotassistert hysterektomi er sammenlignbar med laparoskopisk hysterektomi for de fleste utfall, med mulige fordeler for robotassistert hysterektomi for operasjonstid, lengde på sykehusopphold og 30-dagers mortalitet. Når robotassistert hysterektomi sammenlignes med åpen hysterektomi, indikerer resultatene mulige fordeler for robot for 30- og 90-dagers mortalitet, lengde på sykehusopphold, reinnleggelser og langtidsoverlevelse. Kunnskapsgrunnet er imidlertid for svakt til å kunne si noe sikkert om effekten av robotassistert hysterektomi sammenlignet med laparoskopisk og åpen hysterektomi.

Kostnader knyttet til investering, forbruksmateriell og service var betydelig høyere for robotassistert kirurgi enn for tradisjonell laparoskopi og åpen kirurgi. Uten investeringskostnader var kostnaden per sykehusopphold høyere for robotassistert hysterektomi enn laparoskopi. Kostnader per sykehusopphold er imidlertid ikke justert for mulige forskjeller i pasientpopulasjon. Basert på tilgjengelig informasjon om effekt og kostnader, virker det lite sannsynlig at robotassistert kirurgi er et kostnadseffektivt alternativ til laparoskopi. For sammenligning med åpen kirurgi kunne vi ikke konkludere med hensyn til kostnadseffektivitet.

Det er behov for flere godt utførte studier om robotassistert hysterektomi, både ved benigne og maligne indikasjoner, for alle de tre operasjonsmetodene. Studiene bør inkludere flere deltakere, måle utfall med standardiserte måleverktøy og ha lang nok observasjonstid for å kunne undersøke langtidsutfall.

Observasjonsstudier bør justere resultatene for viktige konfunderende faktorer, slik at risikoen for systematiske skjevheter blir så liten som mulig. Det er også behov for flere, godt utførte, norske og nordiske studier.

Slike randomiserte- eller registerbaserte studier, bør også inkludere en helseøkonomisk evaluering.

Referanser

1. Norsk Helseinformatikk. Fjerning av livmor, hysterektomi [nettdokument]. Tiller: Norsk Helseinformatikk AS [oppdatert 03.02.2021; lest 14.02.2023]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kvinne/diverse/fjerning-av-livmor-hysterektomi/>
2. Johanson ML, Dögl M, Lieng M. Hysterektomi i Norge 2008–18 [nettdokument]. Tidsskr Nor Lægeforen, ISSN: 0807-7096, Vol: 140, Issue: 14. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0167
3. Norsk Helseinformatikk AS. Kreft i livmoren [nettdokument]. Tiller: Norsk Helseinformatikk AS [oppdatert 06.12.2022; lest 28.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/gynekologisk-kreft/livmorkreft/?page=1>
4. Salvesen HB. Lymfadenektomiens rolle ved gynekologiske canceroperasjoner. Tidsskr Nor Lægeforen. nr 10, 2001; 121: 1240–5
5. Norsk Helseinformatikk AS. Muskelknuter (myomer) i livmoren [nettdokument]. Tiller: Norsk Helseinformatikk AS [oppdatert 17.12.2022; lest 28.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kvinne/svulster-og-cyster/muskelknuter-i-livmoren/>
7. Langebrekke A, Johannessen H-O, Qvigstad E. Kirurgisk behandling av endometriose [nettdokument]. Tidsskr Nor Legeforen. 2008; 128: 1515-8
8. Norsk Helseinformatikk AS. Nedsunken livmor [nettdokument]. Tiller: Norsk Helseinformatikk AS [oppdatert 27.01.2021; lest 28.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/eldre/ulike-sykdommer/livmor-nedsunken-oversikt/>
12. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BWJ, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 12;2015(8):CD003677. doi: 10.1002/14651858.CD003677.pub5.
13. Akershus Universitetssykehus. Gynekologisk kikkhullskirurgi [nettdokument]. Lørenskog: Akershus universitetssykehus HF [lest 28.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.ahus.no/behandlinger/gynekologisk-kikkhullskirurgi>
14. Madhvani K, Curnow T, Carpenter T. Route of hysterectomy: a retrospective, cohort study in English NHS Hospitals from 2011 to 2017. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2019;126(6):795-802.
15. Pedone Anchora L, Bizzarri N, Gallotta V, Chiantera V, Fanfani F, Fagotti A, et al. Impact of surgeon learning curve in minimally invasive radical hysterectomy on early stage cervical cancer patient survival. Facts Views Vis Obgyn 2021;13(3):231-9. DOI: 10.52054/fvvo.13.3.035
16. Sharma A, Chaudhary P, Singhal P, Acharya R, Sharma A, Gupta V, et al. Learning curve in laparoscopic hysterectomy: yuva experience.
17. Akershus Universitetssykehus. Fjerning av livmor vaginalt - laparoskopisk assistert, Nordbyhagen [nettdokument]. Lørenskog: Akershus universitetssykehus HF [lest 9. april]. Tilgjengelig fra: <https://www.ahus.no/behandlinger/fjerning-av-livmor-vaginalt-laparoskopisk-assistert/>

20. He H, Yang Z, Zeng D, Fan J, Hu X, Ye Y, et al. Comparison of the short-term and long-term outcomes of laparoscopic hysterectomies and of abdominal hysterectomies: a case study of 4,895 patients in the Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. *Chin J Cancer Res* 2016;28(2):187-96. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.02.06
21. Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;379(20):1905-14.
22. Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for gynekologisk kreft. Oslo: Kreftregisteret; 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2022/arsrapport-2021-nasjonalt-kvalitetsregister-for-gynekologisk-kreft.pdf>
27. Hestevik CH, Gaustad JV, Hagen G, Harboe I, Hamidi V, Risstad H. Robotic hysterectomy. *International HTA database (INAHTA)* 2024; Record ID 32018004802.
28. Lawrie TA, Liu H, Lu D, Dowswell T, Song H, Wang L, et al. Robot-assisted surgery in gynaecology. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4(4):CD011422. DOI: 10.1002/14651858.CD011422.pub2
29. Thomas J, Brunton J, Graziosi S. EPPI-Reviewer 4: software for research synthesis. EPPI-Centre Software. London: Social Science Research Unit, UCL Institute of Education; 2010.
30. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
31. Sterne JAC, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919
32. RevMan Web (Review Manager). Version 5. The Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
33. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
34. GRADEpro Guideline Development Tool [program]. Hamilton, CA: McMaster University and Evidence Prime Inc [oppdatert 2021; lest 10. mars 2022].
35. Lundin ES, Carlsson P, Wodlin NB, Nilsson L, Kjölhede P. Cost-effectiveness of robotic hysterectomy versus abdominal hysterectomy in early endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(11):1719-25. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001611
36. Lundin ES, Wodlin NB, Nilsson L, Kjölhede P. A prospective randomized assessment of quality of life between open and robotic hysterectomy in early endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2019;29(4).
37. Lundin ES, Wodlin NB, Nilsson L, Theodorsson E, Ernerudh J, Kjölhede P. Markers of tissue damage and inflammation after robotic and abdominal hysterectomy in early endometrial cancer: a randomised controlled trial. *Sci Rep* 2020;10(1):7226. DOI: 10.1038/s41598-020-64016-1
38. Maenpaa MM, Nieminen K, Tomas EI, Laurila M, Luukkaala TH, Maenpaa JU. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):588 e1- e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.06.005
39. Salehi S, Avall-Lundqvist E, Legerstam B, Carlson JW, Falconer H. Robot-assisted laparoscopy versus laparotomy for infrarenal paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: A randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2017;79:81-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.03.038

40. Salehi S, Brandberg Y, Avall-Lundqvist E, Suzuki C, Johansson H, Legerstam B, et al. Long-term quality of life after comprehensive surgical staging of high-risk endometrial cancer - results from the RASHEC trial. *Acta Oncol* 2018;57(12):1671-6. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1521987
41. Argenta PA, Mattson J, Rivard CL, Luther E, Schefter A, Vogel RI. Robot-assisted versus laparoscopic minimally invasive surgery for the treatment of stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2022;165(2):347-52. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.03.007
42. Beck TL, Schiff MA, Goff BA, Urban RR. Robotic, Laparoscopic, or Open Hysterectomy: Surgical Outcomes by Approach in Endometrial Cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25(6):986-93. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.01.010
43. Cardenas-Goicoechea J, Wang Y, Lee J-H, Shoraka M, Carbajal-Mamani SL, Fishman D, et al. Survival After Minimally Invasive Surgery in Older Women With Endometrial Carcinoma. *Anticancer Research* 2022;42(1):75-85.
44. Chan JK, Gardner AB, Taylor K, Thompson CA, Blansit K, Yu X, et al. Robotic versus laparoscopic versus open surgery in morbidly obese endometrial cancer patients - a comparative analysis of total charges and complication rates. *Gynecol Oncol* 2015;139(2):300-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.09.006
45. Safdieh J, Lee Y-C, Wong A, Lee A, Weiner JP, Schwartz D, et al. A comparison of outcomes between open hysterectomy and robotic-assisted hysterectomy for endometrial cancer using the National Cancer Database. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2017;27(7).
46. Zakhari A, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Gotlieb WH, Abenhaim HA. Laparoscopic and robot-assisted hysterectomy for uterine cancer: a comparison of costs and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(5):665 e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.004
47. Zakhari A, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Gotlieb WH, Abenhaim HA. Hysterectomy for uterine cancer in the elderly: a comparison between laparoscopic and robot-assisted techniques. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2016;26(7).
48. Hestevik C, Smedslund G, Gaustad J-V, Harboe I. Robotassistert hysterektomi ved benigne indikasjoner: En forenklet metodevurdering. [Robot-assisted hysterectomy for benign conditions: A rapid health technology assessment] Oslo: Folkehelseinstituttet; 2024.
49. Balestroni G, Bertolotti G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Archives for Chest Disease* 2012;78(3).
50. Helse- og omsorgsdepartementet. Verdier i pasientens helsetjeneste— Melding om prioritering. Meld. St. 34 (2015–2016). Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/2016>.
53. Bandlien J, Seniorrådgiver, Avdeling for finansiering, Helsedirektoratet (personlig kommunikasjon), til: Desember 2023
54. Rekkedal L.M., Avdelingssjef kirurgisk avdeling. Sykehuset i Hamar (personlig kommunikasjon), til: Januar 2024
55. Torvund Å., Prosjektleder. Teknologi- og innovasjonsklinikken, Medisin teknologisk avdeling. Seksjon for Plan- og anskaffelse. Oslo universitetssykehus HF (Personlig kommunikasjon), til: Januar 2024,
56. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler [nettdokument]. Gyldig fra 01.01.2018, oppdatert 18.10.2021. Oslo: Statens legemiddelverk; 2017. Tilgjengelig fra: <https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/retningslinjer-18.10.2021.pdf>
58. Tanaka T, Terai Y, Fujiwara S, Tanaka Y, Sasaki H, Tsunetoh S, et al. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery can eliminate systemic

- lymphadenectomy for patients with early stage endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* 2018;23(2):305-13. DOI: 10.1007/s10147-017-1196-9
59. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology* 1991;40(1):55-65.
 60. Oslo Universitetssykehus. Pasientinformasjon - Vaktpostlymfeknute / sentinel node (SN) før vulvektomi [nettdokument]. Oslo Universitetssykehus [Gyldig fra 03.10.2023, lest 25.03.2024]. Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/138124>
 61. Thygesen LC, Ersbøll AK. When the entire population is the sample: strengths and limitations in register-based epidemiology. *Eur J Epidemiol* 2014;29(8):551-8. DOI: 10.1007/s10654-013-9873-0
 62. Akazawa M, Hashimoto K, Lee S-L, Liu W-M. Learning Curve of Robotic-assisted Hysterectomy With Pelvic Lymphadenectomy for Early Stage Endometrial Cancer: Analysis of 81 Cases. *Anticancer Research* 2021;41(8):4173-8.
 63. Lee YJ, Lee D-e, Oh HR, Ha HI, Lim MC. Learning curve analysis of multiport robot-assisted hysterectomy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2022;306(5):1555-61.
 64. Ruiz MP, Chen L, Hou JY, Tergas AI, St Clair CM, Ananth CV, et al. Outcomes of Hysterectomy Performed by Very Low-Volume Surgeons. *Obstet Gynecol* 2018;131(6):981-90. DOI: 10.1097/aog.0000000000002597
 65. Yotsumoto F, Sanui A, Ito T, Miyahara D, Yoshikawa K, Shigekawa K, et al. Cumulative summation analysis of learning curve for robotic-assisted hysterectomy in patients with gynecologic tumors. *Anticancer Research* 2022;42(8):4111-7.
 66. Hotton J, Bogart E, Le Deley M-C, Lambaudie E, Narducci F, Marchal F. Ergonomic Assessment of the Surgeon's Physical Workload During Robot-Assisted Versus Standard Laparoscopy in a French Multicenter Randomized Trial (ROBOGYN-1004 Trial). *Annals of Surgical Oncology* 2023;30(2):916-23.
 67. Krämer B, Neis F, Reisenauer C, Walter C, Brucker S, Wallwiener D, et al. Save our surgeons (SOS)—an explorative comparison of surgeons' muscular and cardiovascular demands, posture, perceived workload and discomfort during robotic vs. laparoscopic surgery. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2023;307(3):849-62.
 68. Shugaba A, Lambert JE, Bampouras TM, Nuttall HE, Gaffney CJ, Subar DA. Should All Minimal Access Surgery Be Robot-Assisted? A Systematic Review into the Musculoskeletal and Cognitive Demands of Laparoscopic and Robot-Assisted Laparoscopic Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2022;26(7):1520-30. DOI: 10.1007/s11605-022-05319-8
 69. Monfared S, Athanasiadis DI, Umana L, Hernandez E, Asadi H, Colgate CL, et al. A comparison of laparoscopic and robotic ergonomic risk. *Surgical Endoscopy* 2022;36(11):8397-402. DOI: 10.1007/s00464-022-09105-0
 70. Norasi H, Hallbeck MS, Elli EF, Tollefson MK, Harold KL, Pak R. Impact of preferred surgical modality on surgeon wellness: a survey of workload, physical pain/discomfort, and neuromusculoskeletal disorders. *Surgical endoscopy* 2023:1-11.
 71. Bigham JJ, Chang EK, Sorensen M, Chansky HA, Telfer S. Using wearable technology to measure the association between neck posture and pain during urologic open and robotic surgery. *Journal of Endourology* 2021;35(11):1710-5.
 72. Cusimano MC, Simpson AN, Dossa F, Liani V, Kaur Y, Acuna SA, et al. Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications. *American journal of obstetrics and gynecology* 2019;221(5):410-28. e19.

73. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment of robot-assisted surgery in selected surgical procedures. Dublin: Health Information and Quality Authority: 21.09.2011. Tilgjengelig fra: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2017-01/HTA-robot-assisted-surgery.pdf>
74. National Health Performance Authority 2015. Hospital performance: Costs of acute admitted patients in public hospitals in 2011–12. Tilgjengelig fra: <https://www.aihw.gov.au/reports/hospitals/hospital-performance-costs-acute-patients-2011-12/contents/summary>.
75. Ahlgren PC, Nyland K, Saur S. Kostnad per pasient (KPP)–en vidunderkur for styring i sykehussektoren? *Praktisk økonomi & finans* 2021;37(1):83-99.
76. Råknes T, og Holmsen SFR. Årsrapport for 2022 med plan for forbedringstiltak. Sykehuset i Vestfold 14.06.2023. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2023-06/%C3%85rsrapport%202022%20NGER.pdf>
77. Herling SF, Palle C, Møller AM, Thomsen T, Sørensen J. Cost-analysis of robotic-assisted laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for women with endometrial cancer and atypical complex hyperplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Mar;95(3):299-308. doi: 10.1111/aogs.12820
78. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian J Anaesth* 2011;55(2):111-5. DOI: 10.4103/0019-5049.79879
79. Wright JD, Ananth CV, Tergas AI, Herzog TJ, Burke WM, Lewin SN, et al. An economic analysis of robotically assisted hysterectomy. *Obstetrics & Gynecology* 2014;123(5):1038-48.
80. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd (prioriteringsforskriften). FOR-2023-12-21-2281 fra 01.01.2024 (Endrer FOR-1997-06-27-654) [lest 27.02.2023]. Tilgjengelig fra: https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2000-12-01-1208/KAPITTEL_1#KAPITTEL_1
81. Johanson M, Lieng M. Changes in route of hysterectomy in Norway since introduction of robotic approach. *Facts, views & vision in ObGyn* 2021;13(1):35.
82. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, Mustafa RA, Murad MH, Iorio A, et al. GRADE Guidelines 34: Updated GRADE guidance for imprecision rating using a minimally contextualized approach. *Journal of Clinical Epidemiology* 2022.

Vedlegg 1: Søkestrategi

Søkeresultat- oversikt

Databaser	Resultat	Resultat uten dubletter
Cochrane Library: Database of Systematic Reviews; Central Register of Controlled Trials	384	
Ovid MEDLINE	1776	
Embase (Ovid)	2249	
Epistemonikos	405	
HTA database (INAHTA)	14	
<i>Totalt</i>	4828	2793
Studieregistre		
ClinicalTrials.gov og WHO ICTRP (pågående studier)	175	129

Søkestrategier

Database: Cochrane library

Date: 2023-07-19

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Hysterectomy] this term only	2223
#2	(hysterectom* or ((hyster* or uterus* or uteri or womb*) near/4 (surg* or procedure* or excis* or extirpat* or resect* or operation* or technolog* or technique* or microsurg*))) :ti,ab,kw	10230
#3	#1 OR #2	10230
#4	MeSH descriptor: [Robotic Surgical Procedures] this term only	680
#5	(robot* or "da vinci" or davinci):ti,ab,kw	7051
#6	#4 OR #5	7051
#7	#3 and #6 in Cochrane Reviews (2) and Trials (382)	384

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to July 18, 2023>

Dato: 2023-07-19

Nr.	Search	Hits
1	Hysterectomy/	31836
2	(hysterectom* or ((hyster* or uterus* or uteri or womb*) adj4 (surg* or procedure* or excis* or extirpat* or resect* or operation* or technolog* or technique* or microsurg*))) :ti,ab,kw,kf,bt.	48317

3	or/1-2	59217
4	Robotic Surgical Procedures/	16041
5	(robot* or "da vinci" or davinci).ti,ab,kw,kf,bt.	71936
6	or/4-5	72730
7	3 and 6	1854
8	exp animals/ not humans/	5139443
9	7 not 8	1850
10	(Editorial or Comment or Letter).pt.	2174963
11	9 not 10	1776

Database: Embase <1974 to 2023 July 18>

Dato: 2023-07-19

Nr.	Search	Hits
1	Hysterectomy/	61988
2	abdominal hysterectomy/ or hysterotomy/ or radical hysterectomy/ or subtotal hysterectomy/ or total hysterectomy/	23102
3	(hysterectom* or ((hyster* or uterus* or uteri or womb*) adj4 (surg* or procedure* or excis* or exstirpat* or resect* or operation* or technolog* or technique* or microsurg*))).ti,ab,kw,kf,bt.	74028
4	or/1-3	103219
5	robot assisted surgery/	22449
6	(robot* or "da vinci" or davinci).ti,ab,kw,kf,bt,dv.	105062
7	or/5-6	108890
8	4 and 7	5395
9	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset*1).ti. and animal experiment/	1211865
10	animal experiment/ not (human experiment/ or human/)	2545032
11	or/9-10	2612180
12	8 not 11	5382
13	(Editorial or Letter).pt.	2054785
14	12 not 13	5228
15	limit 14 to medline	258
16	14 not 15	4970
17	limit 16 to conference abstracts	2721
18	16 not 17	2249

Database: Epistemonikos

Dato: 2023-07-19

Søkeresultat: 405

Søk:

(title:((hysterectomy*)) OR abstract:((hysterectomy*))) AND (title:((robotic OR robotics OR robot-assisted OR robotassisted OR davinci OR "da vinci")) OR abstract:((robotic OR robotics OR robot-assisted OR robotassisted OR davinci OR "da vinci")))

Database: HTA (INAHTA)

Dato: 2023-07-19

Søkeresultat: 14

Søk: (Robot*; hysterectomy*)

HTA-organisasjoners nettsider:

Dato: 2023-07-19

CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)

AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)

SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering)

Søkedato: 2023-07-20

Søk: hysterectomy; robotic; robotassisted; robot-assisted

Treff: ingen unike

Søk etter pågående studier i studieregistre: ClinicalTrials.gov og WHO ICTRP

Søkedato: 2023-12-21

Søkeresultat totalt: 129 (175 inkludert dubletter)

ClinicalTrials.gov

Søkeresultat: 79 studies

Søk1: Hysterectomy AND (robot OR robotic OR robotics) OR "Robotic Hysterectomy"

Søk 2: Hysterectomy AND "da vinci" OR davinci

WHO ICTRP (WHO's International Clinical Trials Registry Platform)

Søkeresultat: 96 studies

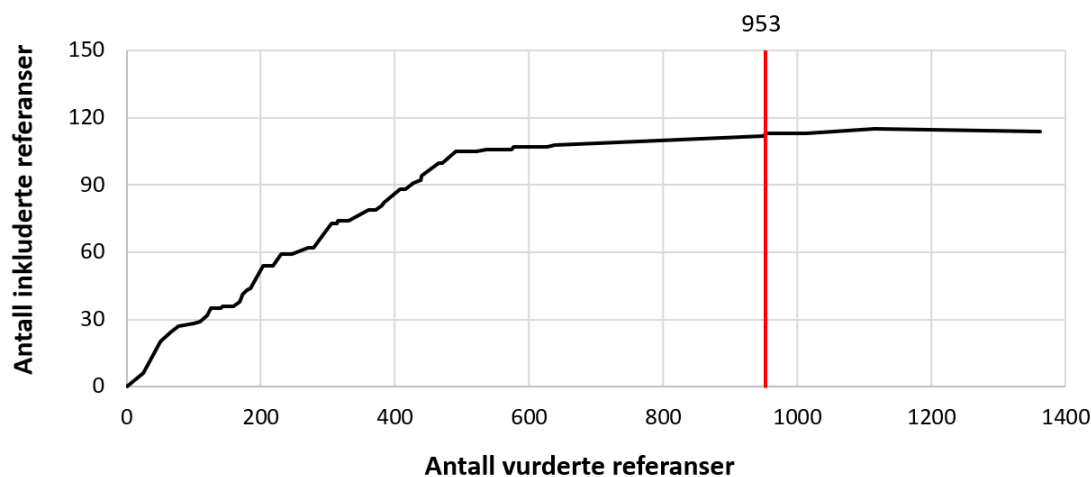
Søk 1: hysterectomy AND robot*

Søk 2: hysterectomy AND (da vinci OR davinci)

Vedlegg 2: Bruk av maskinlæring

Vi benyttet maskinlæringsfunksjonen *priority screening* i programvaren EPPI-Reviewer (29) i gjennomgangen av referansenes tittel og sammendrag. *Priority screening* er en rangeringsalgoritme som flytter fram referanser som programmet beregner har høy sannsynlighet for inklusjon. Rangeringsalgoritmen starter når brukeren har inkludert fem referanser og ekskludert minst fem referanser. Videre oppdateres rangeringen jevnlig etter hvert som brukeren inkluderer og ekskluderer stadig flere referanser.

For å starte rangeringsalgoritmen tidlig i utvelgelsesprosessen, inkluderte vi fem relevante referanser vi hadde funnet i arbeidet med prosjektplanen, og ekskluderte fem referanser som åpenbart var irrelevante. Etter at vi hadde vurdert mer enn 600 referanser så vi en tydelig utflating av inklusjonskurven (Figur 1). Det innebar at referansene som ble vurdert var stadig mindre relevante og at stadig færre nye referanser ble inkludert. Etter at to medarbeidere hadde vurdert 953 referanser uavhengig av hverandre (dobbeltscreening), endret vi slik at kun én medarbeider vurderte de neste referansene (enkeltscreening). Etter å ha vurdert mer enn 200 referanser på rad uten å ha inkludert nye referanser, stanset vi gjennomgangen av referanser. Vi antar at vi da hadde funnet alle relevante referanser og at ingen av de gjenstående referansene oppfylte inklusjonskriteriene våre.



Figur 1: Inklusjonskurve fra gjennomgang av referansenes tittel og sammendrag. De første 953 referansene ble vurdert av to medarbeidere uavhengig av hverandre (dobbeltscreening) mens de resterende referansene ble vurdert av en medarbeider (enkeltscreening). Overgangen er markert med en loddrett rød linje.

Vedlegg 3: Studier ekskludert etter fulltekstvurdering

Feil populasjon (n= 46)

Anderson J E and Chang D C; Parsons J K; Talamini M A; . 2012. "The first national examination of outcomes and trends in robotic surgery in the United States". *Journal of the American College of Surgeons* 215(1):107-114.

Betcher Raymond E and Chaney James P; Lacy Pamela R; Otey Stephen K; Wood Duke J; . 2014. "Analysis of postoperative pain in robotic versus traditional laparoscopic hysterectomy". *Journal of robotic surgery* 8(1):35-41.

Billfeldt N K, Borgfeldt C and Lindkvist H ; Stjerdahl J H; Ankardal M ; . 2018. "A Swedish population-based evaluation of benign hysterectomy, comparing minimally invasive and abdominal surgery". *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 222:113-118.

Brunes M, Forsgren C and Warnqvist A ; Ek M ; Johannesson U ; . 2021. "Assessment of surgeon and hospital volume for robot-assisted and laparoscopic benign hysterectomy in Sweden". *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 100(9):1730-1739.

Brunes M, Johannesson U and Habel H ; Soderberg M W; Ek M ; . 2021. "Effects of Obesity on Peri- and Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Robotic versus Conventional Hysterectomy". *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 28(2):228-236.

Carbonnel Marie, Moawad Gaby N and Tarazi Mia Maria; Revaux Aurelie ; Kennel Titouan ; Favre-Inhofer Angeline ; Ayoubi Jean Marc;. 2021. "Robotic Hysterectomy for Benign Indications: What Have We Learned from a Decade?". *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 25(1):.

Colling K P and Glover J K; Statz C A; Geller M A; Beilman G J;. 2015. "Abdominal Hysterectomy: Reduced Risk of Surgical Site Infection Associated with Robotic and Laparoscopic Technique". *Surgical Infections* 16(5):498-503.

Dandolu V and Pathak P . 2018. "Health resource utilization and costs during the first 90 days following robot-assisted hysterectomy". *International Urogynecology Journal* 29(6):865-872.

Danilyants N, MacKoul P and Baxi R ; van der Does L Q; Haworth L R;. 2019. "Value-based assessment of hysterectomy approaches". *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 45(2):389-398.

Danilyants N, MacKoul P and van der Does L ; Haworth L ; Baxi R ;. 2019. "A value-based evaluation of minimally invasive hysterectomy approaches". *Gynecological Surgery* 16(1):5.

Deimling T A and Eldridge J L; Riley K A; Kunselman A R; Harkins G J;. 2017. "Randomized controlled trial comparing operative times between standard and robot-assisted laparoscopic hysterectomy". *International journal of gynaecology and obstetrics* 136(1):64-69.

Dubeshter B, Angel C and Toy E ; Thomas S ; Glantz J C;. 2013. "Current role of robotic hysterectomy". *Journal of Gynecologic Surgery* 29(4):174-178.

Dumont S and Van Trappen P . 2022. "The clinical and financial impact of introducing robotic-assisted hysterectomy in a tertiary referral centre: A direct cost analysis of consecutive hysterectomies during a decade". *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 18(1):e2343.

Eoh K J and Lee Y J; Nam E J; Jung H I; Kim Y T;. 2023. "Clinical Relevance of Vaginal Cuff Dehiscence after Minimally Invasive versus Open Hysterectomy". *Journal of Clinical Medicine* 12(8):3001.

Friedman B, Barbash G I and Glied S A; Steiner C A;. 2016. "Hospital revisits within 30 days after conventional and robotically assisted hysterectomy". *Medical Care* 54(3):311-318.

Gali B, Bakkum-Gamez J N and Plevak D J; Schroeder D ; Wilson T O; Jankowski C J;. 2018. "Perioperative Outcomes of Robotic-Assisted Hysterectomy Compared with Open Hysterectomy". *Anesthesia and Analgesia* 126(1):127-133.

Gardella Barbara, Dominoni Mattia and Gritti Andrea ; Mereu Liliana ; Bogliolo Stefano ; Torella Marco ; Fanfani Francesco ; Malzoni Mario ; Couso Aldina ; Zapico Alvaro ; Zapardiel Ignacio ;. 2023. "Comparison between Robotic Single-Site and Laparoendoscopic Single-Site Hysterectomy: Multicentric Analysis of Surgical Outcomes". *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 59(1):.

Giep Bang N and Giep Hoang N; Hubert Helen B;. 2010. "Comparison of minimally invasive surgical approaches for hysterectomy at a community hospital: robotic-assisted laparoscopic hysterectomy, laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy and laparoscopic supracervical hysterectomy". *Journal of robotic surgery* 4(3):167-75.

Herrinton Lisa J, Raine-Bennett Tina and Liu Liyan ; Alexeeff Stacey E; Ramos Wilfredo ; Suh-Burgmann Betty ;. 2020. "Outcomes of Robotic Hysterectomy for Treatment of Benign Conditions: Influence of Patient Complexity". *The Permanente journal* 24:.

Jacome Enrique G and Hebert April E; Christian Frank. 2013. "Comparative analysis of vaginal versus robotic-assisted hysterectomy for benign indications". *Journal of robotic surgery* 7(1):39-46.

Jeong S Y, Kim K and Ryu J W; Cha J ; Park S T; Park S H;. 2022. "Comparison of Surgical Outcomes of Robotic versus Conventional Laparoscopic Hysterectomy of Large Uterus with Gynecologic Benign Disease". *Journal of Personalized Medicine* 12(12):2042.

Klebanoff J S, Tyan P and Nishikawa M ; North A ; Amdur R ; Sparks A ; Kazma J M; Moawad G N;. 2020. "Cost variance across obesity class for women undergoing laparoscopic hysterectomy by high-volume gynecologic surgeons". *Journal of Robotic Surgery* 14(6):903-907.

Kreuninger J A, Cohen S L; Meurs E A. I. M; Cox M and Vitonis A ; Jansen F W; Einarsson J I;. 2018. "Trends in readmission rate by route of hysterectomy - a single-center experience". *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 97(3):285-293.

Landeem Laurie B and Bell Maria C; Hubert Helen B; Bennis Larissa Y; Knutsen-Larson Siri S; Seshadri-Kreaden Usha. 2011. "Clinical and cost comparisons for hysterectomy via abdominal, standard laparoscopic, vaginal and

robot-assisted approaches". *South Dakota medicine : the journal of the South Dakota State Medical Association* 64(6):197-passim.

Lim P C and Crane J T; English E J; Farnam R W; Garza D M; Winter M L; Rozeboom J L;. 2016. "Multicenter analysis comparing robotic, open, laparoscopic, and vaginal hysterectomies performed by high-volume surgeons for benign indications". *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 133(3):359-364.

Luciano A A, Luciano D E; Gabbert J and Seshadri-Kreaden U ;. 2016. "The impact of robotics on the mode of benign hysterectomy and clinical outcomes". *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 12(1):114-124.

Lönnerfors C, Reynisson P and Persson J ;. 2015. "A randomized trial comparing vaginal and laparoscopic hysterectomy vs robot-assisted hysterectomy". *Journal of minimally invasive gynecology* 22(1):78-86.

Martínez-Maestre M A, Gambadauro P and González-Cejudo C ; Torrejón R ;. 2014. "Total laparoscopic hysterectomy with and without robotic assistance: a prospective controlled study". *Surgical innovation* 21(3):250-255.

Martino M A, Berger E A; McFetridge J T; Shubella J and Gosciniak G ; Wejksznar T ; Kainz G F; Patriarco J ; Thomas M B; Boulay R ;. 2014. "A Comparison of Quality Outcome Measures in Patients Having a Hysterectomy for Benign Disease: Robotic vs. Non-robotic Approaches". *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 21(3):389-393.

Matsuo K, Mandelbaum R S and Nusbaum D J; Chang E J; Zhang R H; Matsuzaki S ; Klar M ; Roman L D;. 2021. "Risk of Upper-body Adverse Events in Robot-assisted Total Laparoscopic Hysterectomy for Benign Gynecologic Disease". *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 28(9):1585-1594.e1.

Nick A M, Lange J and Frumovitz M ; Soliman P T; Schmeler K M; Schlumbrecht M P; Reis R D; Ramirez P T;. 2011. "Rate of vaginal cuff separation following laparoscopic or robotic hysterectomy". *Gynecologic Oncology* 120(1):47-51.

Nozaki T, Matsuda K and Kagami K ; Sakamoto I ;. 2023. "Comparison of surgical outcomes between robot-assisted and conventional laparoscopic hysterectomy for large uterus". *Journal of Robotic Surgery* .:

Okumura A, Kondo E and Nii M ; Kubo-Kaneda M ; Yoshida K ; Ikeda T ;. 2023. "Comparison of surgical outcomes between robot-assisted laparoscopic hysterectomy and conventional total laparoscopic hysterectomy in gynecologic benign disease: a single-center cohort study". *Journal of Robotic Surgery* .:

Paraiso M F, Ridgeway B and Park A J; Jelovsek J E; Barber M D; Falcone T ; Einarsson J I;. 2013. "A randomized trial comparing conventional and robotically assisted total laparoscopic hysterectomy". *American journal of obstetrics and gynecology* 208(5):368.e1-7.

Pasic Resad P, Rizzo John A; Fang Hai and Ross Susan ; Moore Matt ; Gunnarsson Candace ;. 2010. "Comparing robot-assisted with conventional laparoscopic hysterectomy: impact on cost and clinical outcomes". *Journal of minimally invasive gynecology* 17(6):730-8.

Patzkowsky Kristin E, As-Sanie Sawsan and Smorgick Noam ; Song Arleen H; Advincula Arnold P;. 2013. "Perioperative outcomes of robotic versus laparoscopic hysterectomy for benign disease". *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 17(1):100-6.

Payne T N and Dauterive F R;. 2008. "A Comparison of Total Laparoscopic Hysterectomy to Robotically Assisted Hysterectomy: Surgical Outcomes in a Community Practice". *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 15(3):286-291.

Petersen S S, Doe S and Rubinfeld I ; Davydova Y ; Buekers T ; Sangha R ;. 2018. "Rate of Urologic Injury with Robotic Hysterectomy". *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 25(5):867-871.

Rahimi S, Jeppson P C and Gattoc L ; Westermann L ; Cichowski S ; Raker C ; Weber Lebrun ; E ; Sung V ;. 2016. "Comparison of Perioperative Complications by Route of Hysterectomy Performed for Benign Conditions". *Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery* 22(5):364-368.

Rosero E B, Kho K A; Joshi G P; Giesecke M and Schaffer J I;. 2013. "Comparison of robotic and laparoscopic hysterectomy for benign gynecologic disease". *Obstetrics and Gynecology* 122(4):778-786.

Sarlos D, Kots L and Stevanovic N ; von Felten S ; Schär G ;. 2012. "Robotic compared with conventional laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial". *Obstetrics and gynecology* 120(3):604-611.

Schmitt J J and Occhino J A; Weaver A L; McGree M E; Gebhart J B;. 2017. "Vaginal versus Robotic Hysterectomy for Commonly Cited Relative Contraindications to Vaginal Hysterectomy". *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 24(7):1158-1169.

Smorgick N, Delancey J and Patzkowsky K ; Advincula A ; Song A ; As-Sanie S ;. 2012. "Risk factors for postoperative urinary retention after laparoscopic and robotic hysterectomy for benign indications". *Obstetrics and Gynecology* 120(3):581-586.

van Weelden W J, Gordon B B. M; Roovers E A; Kraayenbrink A A; Aalders C I. M; Hartog F and Dijkhuizen F P. H. L. J;. 2017. "Perioperative surgical outcome of conventional and robot-assisted total laparoscopic hysterectomy". *Gynecological Surgery* 14(1):5.

Wijk L, Nilsson K and Ljungqvist O ;. 2016. "Metabolic and inflammatory responses and subsequent recovery in robotic versus abdominal hysterectomy: a randomised controlled study". *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* :1-8.

Wright J D and Ananth C V; Lewin S N; Burke W M; Lu Y S; Neugut A I; Herzog T J; Hershman D L;. 2013. "Robotically assisted vs laparoscopic hysterectomy among women with benign gynecologic disease". *JAMA* 309(7):689-698.

Feil problemstilling (n=12)

Baracy M G, Martinez M and Hagglund K ; Afzal F ; Kulkarni S ; Corey L ; Aslam M F;. 2022. "Minimally invasive hysterectomy for benign indications-surgical volume matters: a retrospective cohort study comparing complications of robotic-assisted and conventional laparoscopic hysterectomies". *Journal of Robotic Surgery* 16(5):1199-1207.

Catanzarite T, Saha S and Pilecki M A; Kim J Y. S; Milad M P;. 2015. "Longer Operative Time During Benign Laparoscopic and Robotic Hysterectomy Is Associated With Increased 30-Day Perioperative Complications". *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 22(6):1049-1058.

Dauterive Erin and Morris George th. 2012. "Incidence and characteristics of vaginal cuff dehiscence in robotic-assisted and traditional total laparoscopic hysterectomy". *Journal of robotic surgery* 6(2):149-54.

Gabriel I, Kalousdian A and Brito L G; Abdalian T ; Vitonis A F; Minassian V A;. 2021. "Pelvic organ prolapse after 3 modes of hysterectomy: long-term follow-up". American Journal of Obstetrics and Gynecology 224(5):496.e1-496.e10.

Ghomi A, Nolan W and Sanderson D J; Sanderson R ; Schwander B ; Feldstein J ;. 2022. "Robotic hysterectomy compared with laparoscopic hysterectomy: is it still more costly to perform?". Journal of Robotic Surgery 16(3):537-541.

Gitas G, Alkatout I and Proppe L ; Werner N ; Rody A ; Hanker L ; Pados G ; Freytag D ; Sommer S ; Baum S ;. 2021. "Surgical outcomes of conventional laparoscopic and robotic-assisted hysterectomy". International journal of medical robotics + computer assisted surgery 17(3):e2225.

Matthews C A, Cohen S and Hull K ; Ramakrishnan V ; Reid N ;. 2012. "Risk factors for blood transfusion in women undergoing hysterectomy for benign disease". Journal of Gynecologic Surgery 28(2):108-112.

Nasioudis D, Frey M K and Chapman-Davis E ; Caputo T A; Holcomb K ;. 2020. "Outcomes of minimally invasive surgery for patients with endometrial carcinoma involving the cervix". International Journal of Gynecological Cancer 30(5):619-625.

Ng A P, Sanaiha Y and Bakhtiyar S S; Ebrahimi S ; Branche C ; Benharash P ;. 2023. "National analysis of cost disparities in robotic-assisted versus laparoscopic abdominal operations". Surgery (United States) 173(6):1340-1345.

Paley P J and Veljovich D S; Shah C A; Everett E N; Bondurant A E; Drescher C W; Peters W. A;. 2011. "Surgical outcomes in gynecologic oncology in the era of robotics: Analysis of first 1000 cases". American Journal of Obstetrics and Gynecology 204(6):e1-551.

Polin M, Boone R and Lim F ; Advincula A P; May B ; Hur C ; Hur H C;. 2023. "Hysterectomy Trends and Risk of Vaginal Cuff Dehiscence: An Update by Mode of Surgery". Journal of Minimally Invasive Gynecology 30(7):562-568.

Somashekhar S P and Jaka R C; Zaveri S S;. 2014. "Prospective Randomized Study Comparing Robotic-Assisted Hysterectomy and Regional Lymphadenectomy with Traditional Laparotomy for Staging of Endometrial Carcinoma -Initial Indian Experience". Indian Journal of Surgical Oncology 5(3):217-223.

Ikke-randomiserte studier med under 100 deltakere i hver gruppe (n=9)

Baracy M G, Martinez M and Hagglund K ; Afzal F ; Kulkarni S ; Corey L ; Aslam M F;. 2022. "Minimally invasive hysterectomy for benign indications-surgical volume matters: a retrospective cohort study comparing complications of robotic-assisted and conventional laparoscopic hysterectomies". Journal of Robotic Surgery 16(5):1199-1207.

Catanzarite T, Saha S and Pilecki M A; Kim J Y. S; Milad M P;. 2015. "Longer Operative Time During Benign Laparoscopic and Robotic Hysterectomy Is Associated With Increased 30-Day Perioperative Complications". Journal of Minimally Invasive Gynecology 22(6):1049-1058.

Dauterive Erin and Morris George th. 2012. "Incidence and characteristics of vaginal cuff dehiscence in robotic-assisted and traditional total laparoscopic hysterectomy". Journal of robotic surgery 6(2):149-54.

Gabriel I, Kalousdian A and Brito L G; Abdalian T ; Vitonis A F; Minassian V A;. 2021. "Pelvic organ prolapse after 3 modes of hysterectomy: long-term follow-up". American Journal of Obstetrics and Gynecology 224(5):496.e1-496.e10.

Ghomi A, Nolan W and Sanderson D J; Sanderson R ; Schwander B ; Feldstein J ;. 2022. "Robotic hysterectomy compared with laparoscopic hysterectomy: is it still more costly to perform?". Journal of Robotic Surgery 16(3):537-541.

Gitas G, Alkatout I and Proppe L ; Werner N ; Rody A ; Hanker L ; Pados G ; Freytag D ; Sommer S ; Baum S ;. 2021. "Surgical outcomes of conventional laparoscopic and robotic-assisted hysterectomy". International journal of medical robotics + computer assisted surgery 17(3):e2225.

Matthews C A, Cohen S and Hull K ; Ramakrishnan V ; Reid N ;. 2012. "Risk factors for blood transfusion in women undergoing hysterectomy for benign disease". Journal of Gynecologic Surgery 28(2):108-112.

Nasioudis D, Frey M K and Chapman-Davis E ; Caputo T A; Holcomb K ;. 2020. "Outcomes of minimally invasive surgery for patients with endometrial carcinoma involving the cervix". International Journal of Gynecological Cancer 30(5):619-625.

Ng A P, Sanaiha Y and Bakhtiyar S S; Ebrahimiyan S ; Branche C ; Benharash P ;. 2023. "National analysis of cost disparities in robotic-assisted versus laparoscopic abdominal operations". Surgery (United States) 173(6):1340-1345.

Paley P J and Veljovich D S; Shah C A; Everett E N; Bondurant A E; Drescher C W; Peters Iii W. A;. 2011. "Surgical outcomes in gynecologic oncology in the era of robotics: Analysis of first 1000 cases". American Journal of Obstetrics and Gynecology 204(6):e1-551.

Polin M, Boone R and Lim F ; Advincula A P; May B ; Hur C ; Hur H C;. 2023. "Hysterectomy Trends and Risk of Vaginal Cuff Dehiscence: An Update by Mode of Surgery". Journal of Minimally Invasive Gynecology 30(7):562-568.

Somashekhar S P and Jaka R C; Zaveri S S;. 2014. "Prospective Randomized Study Comparing Robotic-Assisted Hysterectomy and Regional Lymphadenectomy with Traditional Laparotomy for Staging of Endometrial Carcinoma -Initial Indian Experience". Indian Journal of Surgical Oncology 5(3):217-223.

Konferanse abstrakt, kommentar ol. (n=6)

Deimling Ta Eldridge JI Riley Ka Kunselman Ar Harkins and G J. 2015. "Standard versus robot-assisted laparoscopic hysterectomy: a prospective randomized trial". Journal of minimally invasive gynecology 22 suppl 1(6):S7-S8.

Green JI Deimling and T Tam T. Davies M. F. Harkins G. J;. 2013. "A Randomized Controlled Trial Comparing Conventional Laparoscopic Hysterectomy with Robot-Assisted Laparoscopic Hysterectomy in a Teaching Institution". Journal of minimally invasive gynecology 20:S4.

Paraiso M F, Ridgeway B and Jelovsek J E; Park A ; Barber M D; Falcone T ; Einarsson J I;. 2011. "Laparoscopic versus robotic hysterectomy: a randomized controlled trial". Journal of minimally invasive gynecology 18(6):S28.

Sarlos D, Stevanovic N and Kots L ; Schär G ;. 2009. "Robotic hysterectomy versus conventional laparoscopic hysterectomy preliminary results of a randomized controlled trial". Gynecological surgery 6:S115-S116 [Abstract].

Sarlos D, Kots L and Schaer G ;. 2010. "Robotic hysterectomy versus conventional laparoscopic hysterectomy preliminary results of a randomized controlled trial". *Gynecological surgery* 7:S104-S105 [FC14_1 Abstract].

Sarlos D, Kots L V and Stevanovic N ; Schär G ;. 2010. "Robotic hysterectomy versus conventional laparoscopic hysterectomy: costs and preliminary results of a randomized controlled trial". *Archives of gynecology and obstetrics* 282:S11-S12 [Abstract FV-Gyn 01.08].

Feil intervensjon (n=3)

Jorgensen S L, Mogensen O and Wu C S; Korsholm M ; Lund K ; Jensen P T; . 2019. "Survival after a nationwide introduction of robotic surgery in women with early-stage endometrial cancer: a population-based prospective cohort study". *European Journal of Cancer* 109:1-11.

Nieto V L, Huang Y and Hou J Y; Tergas A I; St Clair ; C M ; Ananth C V; Neugut A I; Hershman D L; Wright J D;. 2018. "Use and outcomes of minimally invasive hysterectomy for women with nonendometrioid endometrial cancers". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 219(5):463.e1-463.e12.

Swenson C W, Kamdar N S; Harris J A; Uppal S and Campbell D A; Morgan D M;. 2016. "Comparison of robotic and other minimally invasive routes of hysterectomy for benign indications". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 215(5):e1-650.

Feil utfall (n=1)

Pitter Michael C, Simmonds Christopher and Seshadri-Kreaden Usha ; Hubert Helen B;. 2014. "The impact of different surgical modalities for hysterectomy on satisfaction and patient reported outcomes". *Interactive journal of medical research* 3(3):e11.

Kritisk høy risiko for systematisk skjevhet (n=22)

Abel M K, Chan J K; Chow S and Darcy K ; Tian C ; Kapp D S; Mann A K; Liao C I;. 2020. "Trends and survival outcomes of robotic, laparoscopic, and open surgery for stage II uterine cancer". *International Journal of Gynecological Cancer* 30(9):1347-1355.

Aiko K, Kanno K and Yanai S ; Masuda S ; Yasui M ; Ichikawa F ; Teishikata Y ; Shirane T ; Yoshino Y ; Sakate S ; Sawada M ; Shirane A ; Ota Y ; Andou M ;. 2020. "Short-term outcomes of robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery for early-stage endometrial cancer: A retrospective, single-center study". *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 46(7):1157-1164.

Barrie A, Freeman A H and Lyon L ; Garcia C ; Conell C ; Abbott L H; Littell R D; Powell C B;. 2016. "Classification of Postoperative Complications in Robotic-assisted Compared With Laparoscopic Hysterectomy for Endometrial Cancer". *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 23(7):1181-1188.

Borgfeldt C, Kalapotharakos G and Ascitutto K C; Lofgren M ; Hogberg T ;. 2016. "A population-based registry study evaluating surgery in newly diagnosed uterine cancer". *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* .

Cardenas-Goicoechea J, Adams S and Bhat S B; Randall T C;. 2010. "Surgical outcomes of robotic-assisted surgical staging for endometrial cancer are equivalent to traditional laparoscopic staging at a minimally invasive surgical center". *Gynecologic oncology* 117(2):224-228.

Cardenas-Goicoechea J, Soto E and Chuang L ; Gretz H ; Randall T C;. 2013. "Integration of robotics into two established programs of minimally invasive surgery for endometrial cancer appears to decrease surgical complications". *Journal of Gynecologic Oncology* 24(1):21-28.

Chambers L M, Carr C and Freeman L ; Jernigan A M; Michener C M;. 2019. "Does surgical platform impact recurrence and survival? A study of utilization of multiport, single-port, and robotic-assisted laparoscopy in endometrial cancer surgery". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 221(3):243.e1-243.e11.

Eoh K J and Lee D W; Lee J H; Nam E J; Kim S W; Kim Y T;. 2021. "Comparative survival outcome of robot-assisted staging surgery using three robotic arms versus open surgery for endometrial cancer". *Yonsei Medical Journal* 62(1):68-74.

Eoh K J, Nam E J; Kim S W; Shin M and Kim S J. H; Kim J A; Kim Y T;. 2021. "Nationwide Comparison of Surgical and Oncologic Outcomes in Endometrial Cancer Patients Undergoing Robotic, Laparoscopic, and Open Surgery: A Population-Based Cohort Study". *Cancer Research and Treatment* 53(2):549-557.

Estape Ricardo, Lambrou Nicholas and Estape Eric ; Vega Oscar ; Ojea Trisha ;. 2012. "Robotic-assisted total laparoscopic hysterectomy and staging for the treatment of endometrial cancer: a comparison with conventional laparoscopy and abdominal approaches". *Journal of robotic surgery* 6(3):199-205.

Herling S F, Palle C and Moller A M; Thomsen T ; Sorensen J ;. 2016. "Cost-analysis of robotic-assisted laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for women with endometrial cancer and atypical complex hyperplasia". *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 95(3):299-308.

Herling S F, Moller A M; Palle C and Grynnerup A ; Thomsen T ;. 2017. "Robotic-assisted laparoscopic hysterectomy for women with endometrial cancer". *Danish medical journal* 64(3):.

Johnson Lynette, Bunn W Douglas and Nguyen Loan ; Rice Jessica ; Raj Minakshi ; Cunningham Mary J;. 2017. "Clinical comparison of robotic, laparoscopic, and open hysterectomy procedures for endometrial cancer patients". *Journal of robotic surgery* 11(3):291-297.

Leitao Mario M, Jr and Malhotra Vivek ; Briscoe Gabriel ; Suidan Rudy ; Dholakiya Priyal ; Santos Kevin ; Jewell Elizabeth L; Brown Carol L; Sonoda Yukio ; Abu-Rustum Nadeem R; Barakat Richard R; Gardner Ginger J;. 2013. "Postoperative pain medication requirements in patients undergoing computer-assisted ("Robotic") and standard laparoscopic procedures for newly diagnosed endometrial cancer". *Annals of surgical oncology* 20(11):3561-7.

Martino M A, Shubella J and Thomas M B; Morcrette R M; Schindler J ; Williams S ; Boulay R ;. 2011. "A cost analysis of postoperative management in endometrial cancer patients treated by robotics versus laparoscopic approach". *Gynecologic Oncology* 123(3):528-531.

Ngan T Y. T, Zakhari A and Czuzoj-Shulman N ; Tulandi T ; Abenhaim H A;. 2018. "Laparoscopic and Robotic-Assisted Hysterectomy for Uterine Leiomyomas: A Comparison of Complications and Costs". *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 40(4):432-439.

Nicole Nevadunsky, Rachel Clark and Michael Muto ; Ross Berkowitz ; Sue Ghosh ; Allison Vitonis ; Colleen Feltmate ;. 2012. "Robotic Assisted, Total Laparoscopic, and Total Abdominal Hysterectomy for Management of Uterine Cancer". *Journal of cancer therapy* 3(2):162-166.

Renaud M C, Sebastianelli A and Gregoire J ; Plante M ;. 2022. "Five-Year Experience in the Surgical Treatment of Endometrial Cancer: Comparing Laparotomy with Robotic and Minimally Invasive Hysterectomy". *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 44(1):21-27.

Tomov S T and Gorchev G A; Kiprova D K; Lyubenov A D; Hinkova N H; Tomova V D; Gorcheva Z V; Ahmad S. 2022. "Peri-operative and survival outcomes analysis of patients with endometrial cancer managed by three surgical approaches: a long-term Bulgarian experience". *Journal of Robotic Surgery* 16(6):1367-1382.

Turner T B, Habib A S; Broadwater G and Valea F A; Fleming N D; Ehrisman J A; Di Santo N ; Havrilesky L J;. 2015. "Postoperative Pain Scores and Narcotic Use in Robotic-assisted Versus Laparoscopic Hysterectomy for Endometrial Cancer Staging". *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 22(6):1004-1010.

Ulm M A and Ginn D N; ElNaggar A C; Tillmanns T D; Reed K M; Wan J Y; Watson C H; Dedania S J; Reed M E;. 2016. "A comparison of outcomes following robotic-assisted staging and laparotomy in patients with early stage endometrioid adenocarcinoma of the uterus with uterine weight under 480 g". *Gynecology and Minimally Invasive Therapy* 5(1):25-29.

Wright J D, Burke W M; Wilde E T; Lewin S N; Charles A S; Kim J H; Goldman N and Neugut A I; Herzog T J; Hershman D L;. 2012. "Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer". *Journal of Clinical Oncology* 30(8):783-791.

Vedlegg 4: Tillit til dokumentasjonen og styrkeberegning

Effekt av robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Vurdering av tillit til effektestimatene							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studiedesign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Laparoskopi	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Intraoperative komplikasjoner											
1	randomisert studie	svært alvorlig ^{a,b}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ekstremt alvorlig ^{c,d}	-	0/50 (0,0%)	4/49 (8,2%)	RR 0,11 (0,01 til 1,97)	73 færre per 1 000 (fra 81 færre til 79 flere)	⊕○○○ Svært lav
Postoperative komplikasjoner 0-6 mnd											
1	randomisert studie	svært alvorlig ^{a,b}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ekstremt alvorlig ^{c,d}	-	18/50 (36,0%)	10/49 (20,4%)	RR 1,76 (0,91 til 3,43)	155 flere per 1 000 (fra 18 færre til 496 flere)	⊕○○○ Svært lav
Komplikasjoner alle											
1	ikke-randomisert studie	svært alvorlig ^{e,f,g}	alvorlig ^h	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	1592/8000 (19,9%)	902/4434 (20,3%)	RR 1,08 (0,84 til 1,38)	16 flere per 1 000 (fra 33 færre til 77 flere)	⊕○○○ Svært lav
Blodtap (ml)											
1	randomisert studie	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^{c,d}	-	50	49	-	MD 4 lavere (24,84 lavere til 16,84 høyere)	⊕⊕○○ Lav
30-dagers mortalitet											
1	ikke-randomisert studie	svært alvorlig ^{e,g}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	112/22461 (0,5%)	55/7898 (0,7%)	RR 0,72 (0,52 til 0,99)	2 færre per 1 000 (fra 3 færre til 0 færre)	⊕⊕○○ Lav
Operasjonstid											

1	randomisert studie	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^d	-	50	49	-	MD 0,61 kortere (0,81 kortere til 0,41 kortere)	⊕⊕○○ Lav
---	--------------------	-----------------------	---------------	---------------	-----------------------	---	----	----	---	---	-------------

Lengde på sykehusopphold (liggedager)

1	Ikke-rando- misert studie	svært alvor- lig ^{e,f,g}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	1687	400	-	MD -0.3 kortere (-0,5 kortere til -0,1 kortere)	⊕⊕○○ Lav
---	------------------------------	--------------------------------------	---------------	---------------	---------------	---	------	-----	---	---	-------------

Lengde på sykehusopphold (andel som lå > 3 dager)

1	Ikke-rando- misert studie	svært alvor- lig ^{e,f,g}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	884/6313 (14,0%)	710/4034 (17,6%)	RR 0,80 (0,73 til 0,87)	35 færre per 1 000 (fra 48 færre til 23 færre)	⊕⊕○○ Lav
---	------------------------------	--------------------------------------	---------------	---------------	---------------	---	---------------------	---------------------	-----------------------------------	--	-------------

Konvertering til åpen kirurgi

1	randomisert studie	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ekstremt alvorlig ^{c,d}	-	0/50 (0,0%)	5/49 (10,2%)	RR 0,09 (0,01 til 1,57)	93 færre per 1 000 (fra 101 færre til 58 flere)	⊕○○○ Svært lav
---	--------------------	-----------------------	---------------	---------------	----------------------------------	---	-------------	--------------	-----------------------------------	---	-------------------

Konvertering til åpen kirurgi

1	Ikke-rando- misert studie	svært alvor- lig ^{e,g}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	172/6313 (2,7%)	102/4034 (2,5%)	RR 1,08 (0,85 til 1,37)	2 flere per 1 000 (fra 4 færre til 9 flere)	⊕○○○ Svært lav
---	------------------------------	------------------------------------	---------------	---------------	-----------------------	---	--------------------	--------------------	-----------------------------------	---	-------------------

Reinnleggelser (0-90 d)

1	Ikke-rando- misert studie	svært alvor- lig ^{e,g}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	121/1687 (7,2%)	37/400 (9,3%)	RR 0,78 (0,55 til 1,10)	20 færre per 1 000 (fra 42 færre til 9 flere)	⊕○○○ Svært lav
---	------------------------------	------------------------------------	---------------	---------------	-----------------------	---	--------------------	---------------	-----------------------------------	---	-------------------

Postoperativ smerte etter 1 dag

1	randomisert studie	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	svært alvor- lig ^{c,d}	-	42	35	-	MD 0,25 høyere (0,54 lavere til 1,04 høyere)	⊕○○○ Svært lav
---	--------------------	-----------------------	---------------	---------------	------------------------------------	---	----	----	---	--	-------------------

Postoperativ smerte etter 2 dager

1	randomisert studie	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	svært alvor- lig ^{c,d}	-	13	14	-	MD 0,00 (1,32 lavere til 1,32 høyere)	⊕○○○ Svært lav
---	--------------------	-----------------------	---------------	---------------	------------------------------------	---	----	----	---	---	-------------------

Sykdomsfri overlevelse (gj.snitt lap 8,7 år og robot 6,3 år oppfølging)

1	Ikke-rando- misert studie	svært alvor- lig ^{e,g,i}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^j	-	-	-	HR 1,41 (1,12 til 1,77)	1 færre per 1 000 (fra 2 færre til 1 færre)	⊕○○○ Svært lav
---	------------------------------	--------------------------------------	---------------	---------------	-----------------------	---	---	---	-----------------------------------	---	-------------------

Total overlevelse (gj.snitt lap 8,7 år og robot 6,3 år oppfølging)

1	Ikke-rando- misert studie	svært alvor- lig ^{e,g,i}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^j	-	-	-	HR 1,39 (1,06 til 1,83)	1 færre per 1 000 (fra 2 færre til 1 færre)	⊕○○○ Svært lav
---	------------------------------	--------------------------------------	---------------	---------------	-----------------------	---	---	---	-----------------------------------	---	-------------------

Forklaringer:

- a, Det er uklart hvordan randomiseringsprosessen er utført
- b. uklartheter vedr. måling av utfall
- c. Bredt konfidensintervall og krysser linja for 0 effekt
- d. En studie med få deltakere
- e. mangler justering for flere viktige konfunderende faktorer
- f. mangler informasjon om mulige ko-intervensjoner
- g. Mulig selektiv rapportering
- h. Høy heterogenitet
- i. Ulik observasjonstid i de ulike gruppene
- j. Bredt konfidensintervall

Robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Ant. deltakere		Effekt		Tillit til resultatet
Ant. studier	Studie-design	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Andre hensyn	Robot	Åpen	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Intraoperative komplikasjoner											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ekstremt alvorlig ^{a,b}	-	1/48 (2,1%)	4/48 (8,3%)	RR 0,25 (0,03 til 2,16)	63 færre per 1 000 (fra 81 færre til 97 flere)	⊕○○○ Svært lav
Postoperative komplikasjoner											
1	randomisert studie	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	svært alvorlig ^{a,b}	-	11/48 (22,9%)	16/48 (33,3%)	RR 0,69 (0,36 til 1,32)	103 færre per 1 000 (fra 213 færre til 107 flere)	⊕⊕○○ Lav
Uheldige hendelser under sykehusoppholdet											
1	randomisert studie	alvorlig ^c	ikke alvorlig	ikke alvorlig	svært alvorlig ^{ab}	-	2/25 (8,0%)	5/24 (20,8%)	RR 0,38 (0,08 til 1,79)	129 færre per 1 000 (fra 192 færre til 165 flere)	⊕○○○ Svært lav

Uheldige hendelser etter utskriving

1	randomisert studie	alvorlig ^c	ikke alvorlig	ikke alvorlig	svært alvorlig ^{a,b}	-	6/25 (24,0%)	10/24 (41,7%)	RR 0,58 (0,25 til 1,34)	175 færre per 1 000 (fra 313 færre til 142 flere)	⊕○○○ Svært lav
---	--------------------	-----------------------	---------------	---------------	-------------------------------	---	-----------------	------------------	-----------------------------------	---	-------------------

Komplikasjoner alle

1	Ikke-randomisert studie	veldig alvorlig ^{d,e}	alvorlig ^f	ikke alvorlig	Ikke alvorlig	-	329/2109 (15,6%)	669/2192 (30,5%)	RR 0,46 (0,32 til 0,64)	165 færre per 1 000 (fra 208 færre til 110 færre)	⊕○○○ Svært lav
---	-------------------------	--------------------------------	-----------------------	---------------	---------------	---	---------------------	---------------------	-----------------------------------	---	-------------------

Blodtap i milliliter

2	randomiserte studier	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^{f*}	ikke alvorlig	alvorlig ^a	-	73	72	-	MD 114 lavere (298 lavere til 69 høyere)	⊕○○○ Svært lav
---	----------------------	---------------	-------------------------------	---------------	-----------------------	---	----	----	---	--	-------------------

30-dagers mortalitet

1	Ikke-randomisert studie	veldig alvorlig ^{c,d,g}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	112/22461 (0,5%)	145/12099 (1,2%)	RR 0,42 (0,33 til 0,53)	7 færre per 1 000 (fra 8 færre til 6 færre)	⊕⊕○○ Lav
---	-------------------------	----------------------------------	---------------	---------------	---------------	---	---------------------	---------------------	-----------------------------------	---	-------------

90-dagers mortalitet

1	Ikke-randomisert studie	Veldig alvorlig ^{c,d,g}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	Ikke alvorlig	-	270/22461 (1,2%)	278/12099 (2,3%)	RR 0,52 (0,44 til 0,62)	11 færre per 1 000 (fra 13 færre til 9 færre)	⊕⊕○○ Lav
---	-------------------------	----------------------------------	---------------	---------------	---------------	---	---------------------	---------------------	-----------------------------------	---	-------------

Operasjonstid (min)

2	randomiserte studier	ikke alvorlig	Veldig alvorlig ^{f*}	ikke alvorlig	svært alvorlig ^a	-	73	72	-	MD 27,18 høyere (0,44 lavere til 54,8 høyere)	⊕○○○ Svært lav
---	----------------------	---------------	-------------------------------	---------------	-----------------------------	---	----	----	---	---	-------------------

Lengde på sykehusopphold (dager)

2	randomiserte studier	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^{f*}	ikke alvorlig	alvorlig ^a	-	73	72		MD 1,81 lavere (4,62 lavere til 1 høyere)	⊕○○○ Svært lav
---	----------------------	---------------	-------------------------------	---------------	-----------------------	---	----	----	--	---	-------------------

Lengde på sykehusopphold (andel som lå <2 dager)

1	Ikke-randomisert studie	Veldig alvorlig ^{d,g}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	25148/28872 (87,1%)	7985/20113 (39,7%)	RR 2,19 (2,16 til 2,23)	472 flere per 1 000 (fra 461 flere til 488 flere)	⊕⊕○○ Lav
---	-------------------------	--------------------------------	---------------	---------------	---------------	---	------------------------	-----------------------	-----------------------------------	---	-------------

Reinnlegelser

2	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ekstremt alvorlig ^{a**}	-	3/73 (4,1%)	8/73 (11,0%)	RR 0,46 (0,13 til 1,59)	59 færre per 1 000 (fra 95 færre til 66 flere)	⊕○○○ Svært lav
---	----------------------	---------------	---------------	---------------	----------------------------------	---	-------------	--------------	-----------------------------------	--	-------------------

Reinleggelsler (0-90 d og 0-30 d)

2	Ikke-randomiserte studier	veldig alvorlig ^{d,e,g}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	670/25559 (2,6%)	978/21738 (4,5%)	RR 0,59 (0,54 til 0,65)	18 færre per 1 000 (fra 21 færre til 16 færre)	⊕⊕○○ Lav
---	---------------------------	----------------------------------	---------------	---------------	---------------	---	------------------	------------------	-----------------------------------	--	-------------

Fem års total overlevelse

1	Ikke-randomisert studie	veldig alvorlig ^{d,g}	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-	-	HR 0,85 (0,80 til 0,90)	1 færre per 1 000 (fra 1 færre til 1 færre)	⊕⊕○○ Lav
---	-------------------------	--------------------------------	---------------	---------------	---------------	---	---	---	-----------------------------------	---	-------------

Forklaringer:

- Bredt konfidensintervall og krysser linjen for ingen effekt
- Kun en studie med få deltakere
- Uklarheter vedr. måling av utfall
- Mangler justering for viktige konfunderende faktorer
- Mangler informasjon om mulige kointervensjoner
- Høy heterogenitet
- Mulig selektiv rapportering

*Nedgradert 2 nivåer

**nedjustert 3 nivåer

Beregning av optimal informasjonsstørrelse

For å vurdere om vi skulle trekke ned 1, 2, eller 3 nivåer for manglende presisjon, beregnet vi *optimal informasjonsstørrelse* (OIS) i noen tilfeller (med $\alpha = 0,05$ og $\beta = 0,2$) (82). Vi beregnet OIS for utfall hvor konfidensintervallet ikke krysset viktige grenser (grense for ingen effekt) og hvor effektstørrelsen samtidig var relativt stor. Dersom øvre grense for konfidensintervallet til en risk ratio var mer enn 3 ganger så høyt som nedre grense, trakk vi ned for presisjon uten å beregne OIS. Dersom forholdet var 3 eller mindre, beregnet vi OIS og trakk ned dersom antall deltakere i metaanalysen var lavere enn OIS.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Oktober 2024
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider
www.fhi.no

RAPPORT

2024

FORENKLET METODEVURDERING

Robotassistert hysterektomi ved benigne indikasjoner

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Robotassistert hysterectomi ved benigne indikasjoner: En forenklet metodevurdering

English title Robot-assisted hysterectomy for benign conditions: A rapid health technology assessment

Ansvarlig Guri Rørtveit, direktør

Forfattere Christine Hillestad Hestevik, prosjektleder,
Geir Smedslund,
Jon-Vidar Gaustad,
Ingrid Harboe

ISBN 978-82-8406-449-9

Publikasjonstype Metodevurdering

Antall sider 22

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord(MeSH) Hysterectomy; Robotic Surgical Procedures

Sitering Hestevik CH, Smedslund G, Gaustad JV, Harboe I. Robotassistert hysterectomi ved benigne indikasjoner: En forenklet metodevurdering. [Robot-assisted hysterectomy for benign conditions: A rapid health technology assessment] –2024. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2024.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	4
KEY MESSAGES	5
FORORD	6
INNLEDNING	7
Sykdomsbeskrivelse/helseproblemet og pasientpopulasjon	7
Beskrivelse av tiltaket	7
Hvorfor det er viktig å utføre denne forenklete metodevurderingen	7
Mål og problemstilling	8
METODE	9
RESULTATER	11
Beskrivelse av de inkluderte studiene	11
Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene	12
Effekt av robotassistert kirurgi versus laparoskopi	13
Effekter av robotassistert versus åpen hysterektomi	17
HOVEDFUNN OG KONKLUSJON	19
Hovedfunn	19
Konklusjon	19
REFERANSER	20

Hovedbudskap

En Cochrane-oversikt fra 2019, sammenlignet robot-assistert hysterektomi med laparoskopisk og åpen hysterektomi for benigne indikasjoner. I denne forenklede metodevurderingen formidler vi resultatene fra Cochrane-oversikten.

Cochrane-oversikten inkluderte seks randomiserte studier gjennomført i USA, Sverige og Sveits, i tidsrommet 2010-2017. Fem studier sammenlignet robotassistert kirurgi med laparoskopi, og én sammenlignet robotassistert kirurgi med åpen kirurgi. Vi har ikke identifisert flere slike studier i perioden etter at Cochrane-oversikten ble publisert.

Fofatterne fant at robotassistert kirurgi, sammenlignet med laparoskopi, muligens medfører:

- Få eller ingen forskjeller i intra- og postoperative komplikasjoner
- Liten eller ingen forskjell i blodtap
- Liten eller ingen forskjell i konvertering til åpen kirurgi

Basert på tilgjengelig dokumentasjon var det ikke mulig for forfatterne å avgjøre hvordan robotassistert hysterektomi påvirket operasjonstid og lengde på sykehusopphold, sammenlignet med laparoskopi. Det var ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å si noe om effekten av robotassistert hysterektomi sammenlignet med åpen hysterektomi.

Tittel:

Robotassistert hysterektomi ved benigne indikasjoner: En forenklet metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder

Fagfellevurdering

Jan Marcus Sverre, Folkehelseinstituttet

Guro Aune, Førsteamanuensis, NTNU

Key messages

A Cochrane review from 2019 compared robot-assisted hysterectomy with laparoscopic and open hysterectomy for benign indications. In this report, we present the results from the Cochrane review.

The Cochrane review included six randomized studies conducted in the USA, Sweden, and Switzerland between 2010 and 2017. Five studies compared robot-assisted surgery with laparoscopy, and one compared robot-assisted surgery with open surgery.

The authors found that robot-assisted surgery, compared to laparoscopy, may result in:

- Small or no differences in intra- and postoperative complications
- Small or no difference in blood loss
- Small or no difference in conversion to open surgery

Based on available evidence, the authors could not determine whether robot-assisted hysterectomy affected operating time and length of hospital stay compared to laparoscopy. There was insufficient evidence to assess the effect of robot-assisted hysterectomy compared to open hysterectomy.

Title:

Robot-assisted hysterectomy for benign conditions: A rapid health technology assessment

Publisher:

The Norwegian Institute of Public Health conducted the HTA based on a commission from the commissioner in the national system "Nye metoder" ("Bestillerforum for nye metoder")

Peer review:

Jan Marcus Sverre, The Norwegian Institute of Public Health (NIPH).

Guro Aune, Associate Professor, Norwegian University of Science and Technology (NTNU)

Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en fullstendig metodevurdering av robotassistert hysterektomi. De regionale helseforetakene ønsker en strategisk tilnærming for innføring og bruk av robotkirurgi-systemer i spesialisthelsetjenesten i Norge. Metodevurderingen skal brukes som del av kunnskapsgrunnlaget for dette arbeidet.

Vi har utført en fullstendig metodevurdering av robotassistert hysterektomi, sammenlignet med åpen, konvensjonell laparoskopisk og vaginal hysterektomi. Alle studiene vi inkluderte i metodevurderingen omhandlet endometriekreft. Ingen studier om benigne indikasjoner oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi identifiserte imidlertid en Cochrane-oversikt av Lawrie og kollegaer fra 2019 (1), som inkluderte randomiserte studier om robotassistert hysterektomi ved benigne indikasjoner. Vi mener resultatene fra oversikten kan komplementere og belyse funnene i vår fullstendige metodevurdering, og har derfor valgt formidle disse resultatene i en egen publikasjon. Ved å gjøre dette, anser vi det som sannsynlig at vi dekker det eksisterende kunnskapsgrunnlaget av randomiserte studier om robotassistert hysterektomi ved både benigne og maligne indikasjoner.

Prosjektgruppen i FHI har bestått av Christine Hillestad Hestevik (prosjektleder), Jon Vidar Gaustad (klinisk effekt), Geir Smedslund (klinisk effekt), Hilde Risstad (klinisk effekt), Vida Hamidi (helseøkonomi), Gunhild Hagen (helseøkonomi), Fawaz Tariq Chaudhry (helseøkonomi), Ingrid Harboe (litteratursøk). Kontaktpunkter i ledelsen har vært Kjetil Gundro Brurberg og Kåre Birger Hagen.

Takk til ekstern fagfelle, Guro Aune, Førsteamanuensis, NTNU, og intern fagfelle, Jan Marcus Sverre, Folkehelseinstituttet, som har gjennomgått og gitt innspill til den forenklete metodevurderingen.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere, eksperter og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Kjetil Gundro Brurberg *av-*
delingsdirektør

Christine H. Hestevik
teamleder

Innledning

Sykdomsbeskrivelse/helseproblemet og pasientpopulasjon

Hysterektomi kan utføres som behandling for godartede (benigne) gynekologiske tilstander. De viktigste benigne indikasjonene for hysterektomi er symptomgivende muskelknuter i livmoren (myomer), kraftige, uregelmessige eller langvarige vaginalblødninger, underlivssmerter, endometriose og fremfall av livmor (2).

Før man utfører hysterektomi for en benign tilstand, vil man som regel ha forsøkt annen behandling med for eksempel vaginalring, legemidler eller hormonspiral (3;4).

I Norge utføres årlig cirka 5 000 hysterektomier, hvorav omtrent to tredeler er på grunn av benigne lidelser, og omtrent en tredel er på grunn av kreft, forstadier til kreft eller økt risiko for kreft (2).

Beskrivelse av tiltaket

Operasjonsmodaliteter for hysterektomi

Hysterektomi kan utføres med fire ulike operasjonsmetoder (2;5): åpen, vaginal, tradisjonell laparoskopisk og robotassistert laparoskopisk. Hysterektomi kan også utføres med en kombinasjon av laparoskopisk og vaginal operasjon (vaginalt - laparoskopisk assistert hysterektomi) (6). Av disse er laparoskopisk, eventuelt utført ved hjelp av robot, den vanligste metoden (2).

Hvorfor det er viktig å utføre denne forenklete metodevurderingen

Rundt 15 % av alle hysterektomier ble utført ved hjelp av robot i Norge 2018, og bruken av robotkirurgi-systemer er økende (2). Klinisk effekt for bruk av robotkirurgi-systemer i norsk kontekst har imidlertid ikke blitt analysert, hverken for hysterektomi eller andre indikasjoner. Den kliniske effekten og kostnadseffektiviteten med robot sammenliknet med andre operasjonsmetoder, er usikker (2). Vi publiserer en fullstendig metodevurdering av robotassistert hysterektomi, samtidig med denne forenklete metodevurderingen. Den fullstendige metodevurderingen inkluderer bare studier av endometriekreft da ingen studier om benigne indikasjoner oppfylte inklusjonskriteriene våre. Lawrie og kolleger (1) publiserte i 2019 en Cochrane-oversikt som inkluderte

hysterektomi for benigne tilstander. Ved å formidle resultatene fra Cochrane- oversikten samtidig som vi publiserer vår fullstendige metodevurdering, får vi presentert kunnskapsgrunnlaget om robotassistert hysterektomi for både endometriekreft og benigne tilstander.

Mål og problemstilling

Hensikten med denne forenklede metodevurderingen er å undersøke klinisk effekt av robotassistert hysterektomi, sammenliknet med laparoskopisk og åpen hysterektomi, ved benigne indikasjoner.

Metode

Vi utførte en forenklet metodevurdering basert på Cochrane-oversikten til Lawrie og kollegaer (1). Deres problemstilling var «hva er effektene av bruk av robot-teknologi ved gynekologisk kirurgi, sammenlignet med konvensjonell laparoskopisk hysterektomi og åpen kirurgi?» Oversikten inkluderte randomiserte kontrollerte studier om hysterektomi og sakrokolpopeksi ¹ ved benigne og maligne indikasjoner.

Resultatene ble presentert separat i henhold til indikasjon (benign, malign og endometriose) og sammenligning (åpen hysterektomi, laparoskopisk hysterektomi og sakrokolpopeksi). Vi presenterer resultatene fra oversikten som omhandlet hysterektomi ved benigne indikasjoner i denne rapporten.

Forfatterne har systematisk samlet og oppsummert evidens for klinisk effekt og sikkerhet for robotassistert hysterektomi ved benigne indikasjoner, i henhold til Cochranes håndbok for systematiske oversikter (8). De utførte systematiske litteratursøk, gjorde vurdering av referansene opp mot inklusjonskriteriene, og vurderte de inkluderte studienes risiko for systematiske skjevheter (risk of bias) ved hjelp av validerte verktøy. Forfatterne analyserte og sammenstilte data i metaanalyser der det var mulig. De vurderte tilliten til resultatene ved hjelp av GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (9), som uttrykkes som høy, moderat, lav, og svært lav. Metodene forfatterne brukte, beskrives mer detaljert i Cochrane oversikten (1).

I denne rapporten presenterer vi vurderinger av risiko for systematiske skjevheter, resultater og GRADE-vurderinger fra Cochrane-oversikten. Vi laget egne figurer og plottet resultatene i Revman web for å lage forestplots (10).

I forbindelse med den fullstendige metodevurderingen om robotassistert hysterektomi (11), utførte vi i juli 2023 et systematisk litteratursøk etter randomiserte studier om

¹ Under sakrokolpopeksi-proseduren strammes bekkenbunnsmusklene og bindevevet rundt endetarmen og skjeden for å støtte og styrke disse strukturene, og dermed gjenopprette normal anatomi og funksjon (7).

effekt av robotassistert hysterektomi, versus andre operasjonsmetoder ved benigne indikasjoner. Søket er detaljert beskrevet i den fullstendige metodevurderingen. Vi identifiserte ikke studier av nyere dato som møtte inklusjonskriteriene til Cochrane-over-sikten.

Resultater

Beskrivelse av de inkluderte studiene

Cochrane-oversikten inkluderte tolv randomiserte, kontrollerte studier, hvorav åtte omhandlet hysterektomi. Seks av disse studiene omhandlet hysterektomi ved benigne indikasjoner (Tabell 1). Det er resultatene fra disse seks studiene vi presenterer i denne forenklete metodevurderingen.

Fem av de seks studiene var singelsenter studier og én inkluderte to institusjoner. Studiene ble gjennomført i tidsrommet 2010-2017. Tre av studiene ble gjennomført i USA, to i Sverige og én i Sveits. Fem av studiene sammenlignet robotassistert kirurgi med laparoskopi, og én sammenliknet robotassistert kirurgi med åpen kirurgi. Studiene som sammenlignet robotassistert kirurgi med laparoskopi, hadde til sammen 507 deltakere i alderen 27-69 år, og studien som sammenlignet robotassistert med åpen kirurgi, hadde til sammen 20 deltakere i alderen 41-67 år. De benigne indikasjonene var hovedsakelig myomer og blødningsforstyrrelser (Tabell 1).

Når det gjelder kirurgens erfaring, hadde kirurgene gjennomført 20 eller flere relevante robotprosedyrer i tre av studiene (Lonnerfors 2014, Paraiso 2013, Sarlos 2010). I to studier (Deimling 2017 og Wijk 2016), beskrev de kirurgene som erfarne og én studie (Green 2013) beskrev ikke kirurgenes erfaring.

Studiene rapporterte samlet sett et bredt utvalg av operasjonsrelaterte utfall samt livskvalitet.

Tabell 1: Beskrivelse av de inkluderte randomiserte studiene i Lawrie og kollegaers Cochrane-oversikt (n=6)

Studie, år	Land	Studieperiode	Diagnose, alder	Antall	Utfall
Deimling 2017 (12;13)	USA	2014 (6 mnd.)	Bekkenmerter, endometriose, blødningsforstyrrelser, fibroider, tidligere mislykket ablasjonsbehandling Robot 42,3 (SD 8,0) år Laparoskopi 43,2 (SD 8,5) år	72 robot 72 laparoskopi	Intra- og postoperative komplikasjoner, operasjonstid, lengde på sykehusopphold, estimert blodtap (≥ 50 ml) og smerte
Green 2013 (14)	USA	Ikke rapportert	Bekkenmerter, endometriose og endometriose, blødningsforstyrrelser og fibroider Robot 42 (36-46) år Lap. 45 (37-48) år *	59 robot 54 lap.	Komplikasjoner, operasjonstid, lengde på sykehusopphold, blodtap
Lonnerfors 2014 (15)	Sverige	2010-2013	Benigne indikasjoner (uterusstørrelse mindre enn det som normalt tilsvarende 16.graviditetsuke) Robot 47 (27-65) år Lap. 46 (29-69) år *	61 robot 36 lap.	Komplikasjoner, operasjonstid, lengde på sykehusopphold, blodtap, konvertering og kostnader
Paraiso 2013 (16)	USA	2007-2011	Fibroider, blødningsforstyrrelser, bekkenmerter, endometriose og ovariecyster. Robot 43,8 år Lap. 45,6 år	26 robot 27 lap.	Komplikasjoner, livskvalitet, operasjonstid, lengde på sykehusopphold, blodtap og konvertering
Sarlos 2010 (17;18)	Sveits	2007-2009	Benigne indikasjoner Robot 46,3 (SD 4,2) år Lap. 45,8 (SD 6) år	50 robot 50 lap.	Komplikasjoner, livskvalitet, operasjonstid, lengde på sykehusopphold, blodtap og kostnader
Wijk 2016 (19)	Sverige	2014-2015	Benigne indikasjoner Robot 52 (41 - 66) år Åpen 50 (41 - 67) år *	10 robot 10 åpen	Komplikasjoner, livskvalitet, operasjonstid, lengde på sykehusopphold, blodtap,

Forkortelser: SD: standardavvik; Lap: Laparoskopi. *Alder oppgis som: medianalder (aldersspenn)

Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene

Lawrie og kollegaer (1), vurderte studienes risiko for skjevhet med *The risk of bias (RoB) tool* (8). De vurderte fem av studiene til å ha moderat risiko og én til å ha høy ri-

siko for systematiske skjevheter. Samtlige av studiene ble vurdert å ha risiko for systematisk skjevhet på grunn av manglende blinding av helsepersonell og deltakere om dette. Fem av studiene ble vurdert å ha risiko for systematisk skjevhet på grunn av mulige interessekonflikter, fire for manglende informasjon om allokeringen var skjult eller ikke, tre studier for manglende data, og tre for mulig selektiv rapportering (Tabell 2).

Tabell 2: Risiko for systematiske skjevheter i studiene fra Cochrane-oversikten (n=6)

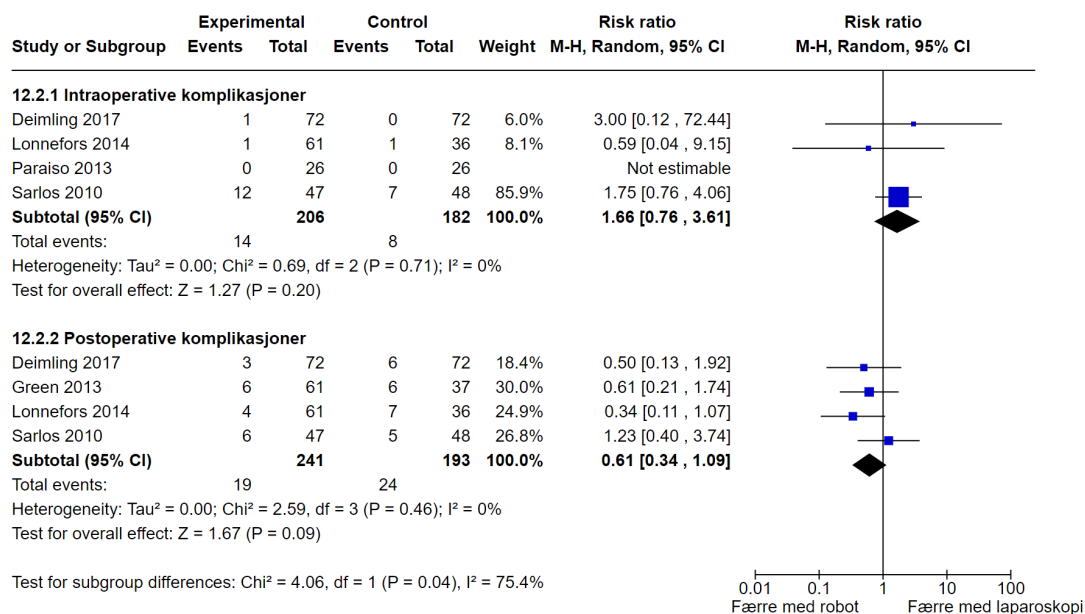
Studie	Risiko for systematiske skjevheter							
	Randomisering	Skjult allokering	Blinding av deltakere og personell	Blinding av utfalls mål	Manglende data	Selektiv rapportering	Finansiering	Andre forhold
Deimling 2017	Grønn	Grønn	Rød	Oransje	Grønn	Grønn	Oransje	Grønn
Green 2013	Grønn	Oransje	Rød	Oransje	Rød	Rød	Oransje	Rød
Lonnerfors 2014	Grønn	Oransje	Rød	Oransje	Grønn	Oransje	Grønn	Oransje
Paraiso 2013	Grønn	Oransje	Oransje	Oransje	Oransje	Grønn	Oransje	Grønn
Sarlos 2010	Grønn	Oransje	Rød	Oransje	Oransje	Oransje	Oransje	Oransje
Wijk 2016	Grønn	Grønn	Rød	Rød	Grønn	Grønn	Oransje	Oransje

Forklaring på fargeskala	Grønn	Lav risiko
	Oransje	Moderat risiko
	Rød	Høy risiko

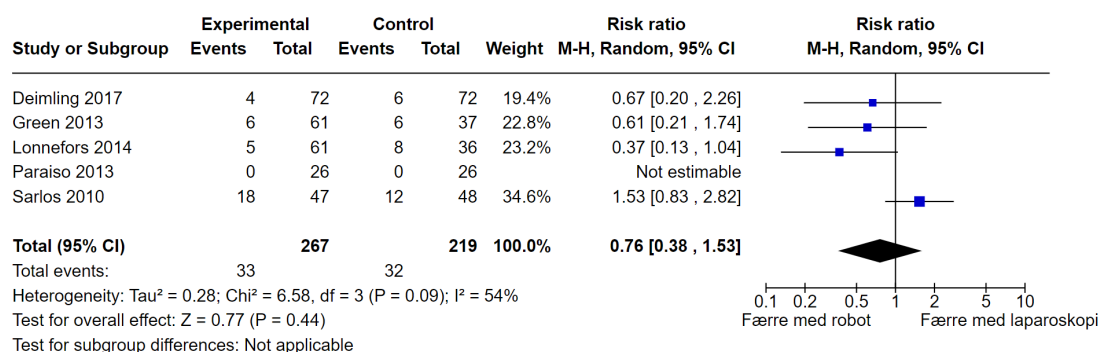
Effekt av robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Komplikasjoner

Effektestimaterne antyder større risiko for intraoperative komplikasjoner (RR 1,66; 95 % KI 0,76 til 3,61) og mindre risiko for postoperative komplikasjoner (RR 0,61; 95 % KI 0,34 til 1,09), ved robotassistert kirurgi sammenlignet med laparoskopi (Figur 1). Effektestimater for intra- og postoperative komplikasjoner samlet, indikerer noe mindre risiko for komplikasjoner ved robotassistert kirurgi (RR 0,76 95 % KI 0,38 til 1,53) (Figur 2). Samtlige av konfidensintervallene tilsier imidlertid at effekten kan være større, mindre eller lik i de to gruppene. Forfatterne hadde lav tillit til alle tre effektestimaterne.



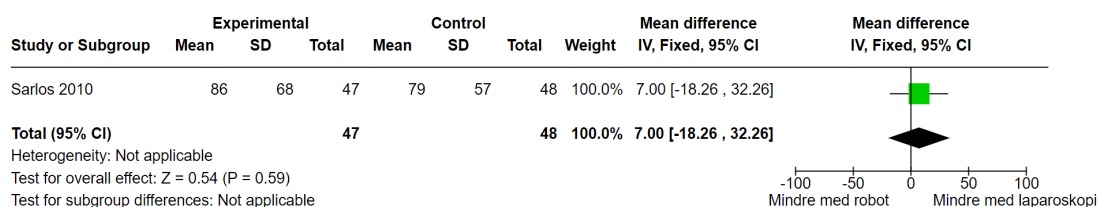
Figur 1: Intra- og postoperative komplikasjoner for robotassistert kirurgi versus laparoskopiskopi



Figur 2: Alle komplikasjoner samlet for robotassistert kirurgi versus laparoskopiskopi

Blodtap

Det var liten eller ingen forskjell mellom gruppene i estimert blodtap (ml) ved robotassistert kirurgi sammenlignet med laparoskopiskopi (MD 7.0 ml; 95% KI -18,3 til 32,3 ml) (Figur 3). Forfatterne hadde lav tillit til effektestimateret.



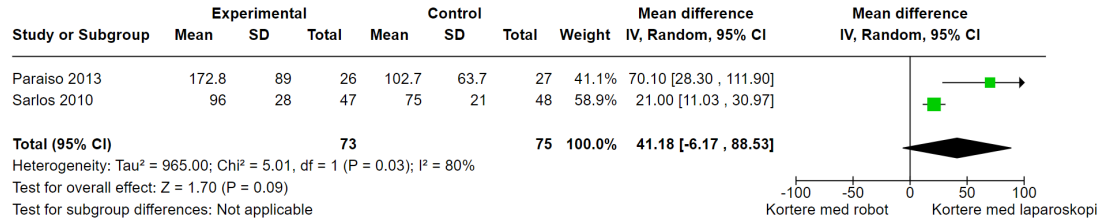
Figur 3: Estimert blodtap i milliliter for robotassistert kirurgi versus laparoskopiskopi

Mortalitet

Lawrie og kollegaer, fant ingen studier som rapporterte mortalitet for robotassistert kirurgi sammenlignet med laparoskopiskopi.

Operasjonstid

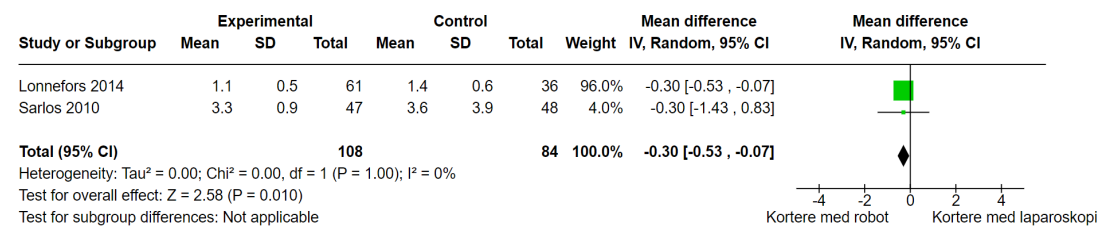
Resultatene indikerer lengre operasjonstid (i minutter) med robotassistert kirurgi sammenlignet med laparoskopi, men konfidensintervallene tilsier at effekten kan være lik i de to gruppene (MD 41,18 minutter; 95% KI -6,17 til 88,53 minutter) (Figur 4). Forfatterne hadde svært lav tillit til effektestimateret.



Figur 4: Operasjonstid (minutter) for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Lengde på sykehusopphold

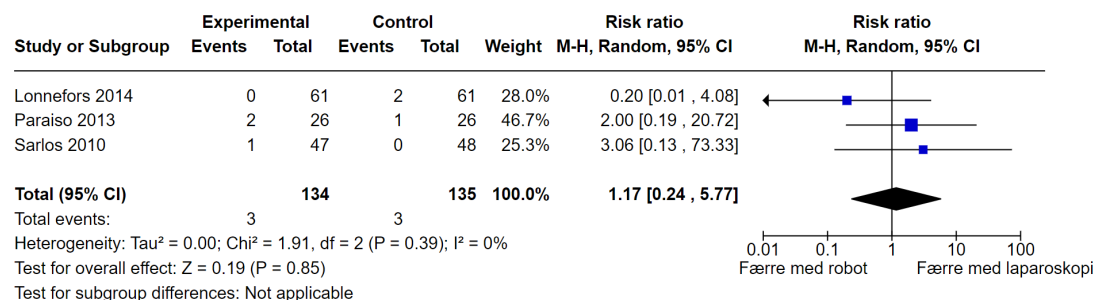
Robotassistert kirurgi var assosiert med kortere sykehusopphold (dager) sammenlignet med laparoskopi (MD -0,30 dager; 95% KI -0,53 til -0,07 dager) (Figur 5). Forfatterne hadde svært lav tillit til effektestimateret.



Figur 5: Lengde på sykehusopphold (dager) for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Konvertering

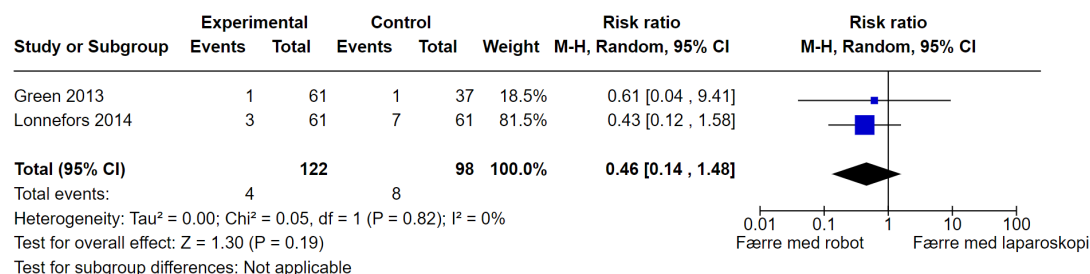
For konvertering til annen operasjonsmetode for robotassistert kirurgi versus laparoskopi, fant forfatterne liten eller ingen forskjell mellom gruppene (RR 1,17; 95% KI 0,24 til 5,77) (Figur 6). Forfatterne hadde lav tillit til effektestimateret.



Figur 6: Konvertering til annen operasjonsmetode for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Reinnleggelser

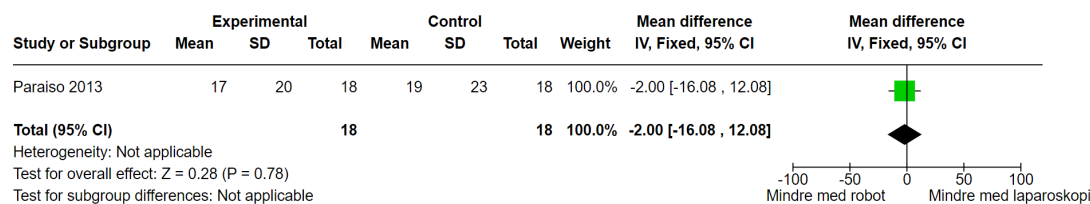
Effekttestimatet indikerer lavere risiko for reinnleggelser for gruppen som fikk robot-assistert kirurgi sammenlignet med laparoskopi, men konfidensintervallet tilsier at effekten kan være lik i de to gruppene (RR 0,46; 95% KI 0,14 til 1,48) (Figur 7). Forfatterne hadde svært lav tillit til effekttestimatet.



Figur 7: Reinnleggelser for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Postoperativ smerte

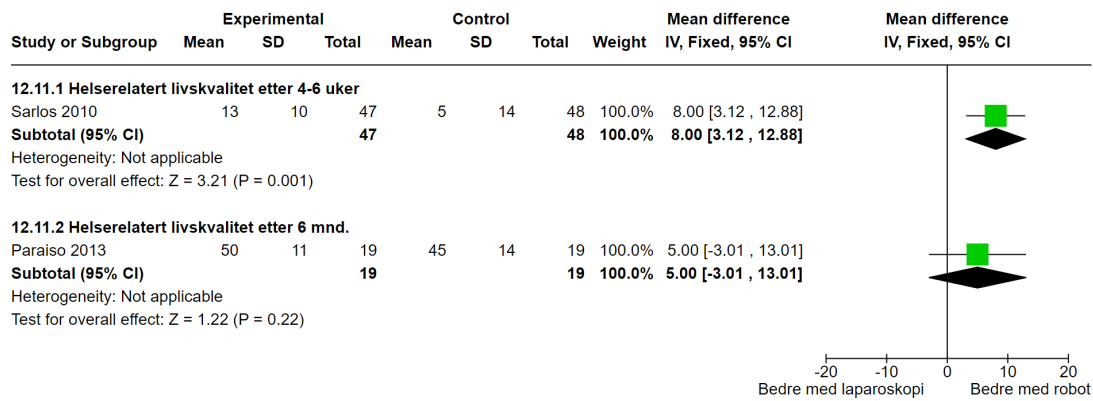
En studie vurderte postoperativ smerte for robotkirurgi versus laparoskopi, med en smerte skala (kilde ikke oppgitt i studien) (20). Smerte ble målt under normale aktiviteter to uker etter operasjon. Forfatterne fant liten eller ingen forskjell mellom gruppene (-2,00; 95% KI -16,08 til 12,08) (Figur 8). De hadde ikke vurdert tillit til effekttestimatet.



Figur 8: postoperativ smerte for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Helserelatert livskvalitet

Sarlos 2010 målte livskvalitet før operasjon og fire til seks uker etter operasjon med spørreskjemaet EQ-5D (17). Spørreskjemaet består av spørsmål innen fem helsedomener som besvares på en fem-gradert ordinal skala, samt en VAS-skala med skår 0 til 100, der 0 er verst tenkelige helse og 100 best tenkelige helse. Forskerne fant bedre livskvalitet etter operasjon, og forbedringen var større for pasientene som fikk robot-assistert kirurgi enn for pasientene som fikk laparoskopi (MD 8,00, 95% KI 3,12 til 12,88; Figur 9). En annen studie (Paraiso 2010), målte livskvalitet seks måneder etter operasjon med spørreskjemaet Short Form Health Survey (SF-36) på en skala fra 0 til 100, der 100 er best mulig helse, og 0 er dårligst mulig helse. (16). Effekttestimatet indikerte at pasienter som fikk robotassistert kirurgi hadde høyere livskvalitet seks måneder etter operasjon, men konfidensintervallet tilsier at effekten kan være større, mindre eller lik i de to gruppene (MD 5,00, 95% KI -3,01 til 13,01; Figur 9). Tilliten til disse effekttestimatene ble ikke vurdert i Cochrane-oversikten, men forfatterne påpekte at resultatene var usikre grunnet høy risiko for systematiske skjevheter.



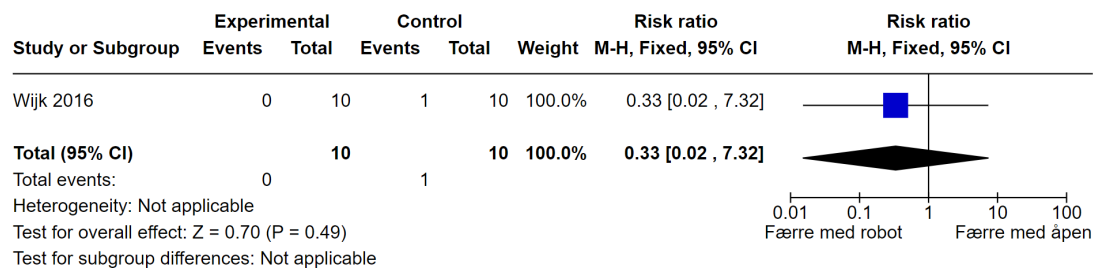
Figur 9: Helsereelatert livskvalitet for robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Effekter av robotassistert versus åpen hysterektomi

Oversikten inkluderte én studie som sammenlignet robotassistert og åpen kirurgi ved benigne indikasjoner (19).

Komplikasjoner

Wijk 2016 så på intra- og postoperative komplikasjoner samlet for robotassistert versus åpen kirurgi. Effektestimatet indikerer lavere risiko for komplikasjoner ved robotassistert kirurgi, men konfidensintervallet tilsier at effekten kan være større, mindre eller lik i de to gruppene (RR 0,33; 95% KI 0,02,7,32) (Figur 10). Forfatterne hadde svært lav tillit til effektestimatet.



Figur 10: Intra- og postoperative komplikasjoner for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Blodtap

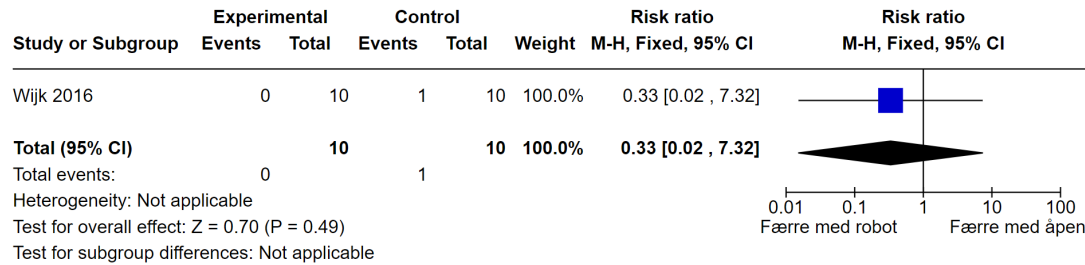
Forfatterne identifiserte ingen studier som undersøkte blodtap for robotassistert versus åpen kirurgi.

Operasjonstid og lengde på sykehusopphold

Forfatterne identifiserte ingen studier som undersøkte operasjonstid eller lengde på sykehusopphold for robotassistert versus åpen kirurgi.

Reinnleggelser

Wijk 2016 sammenlignet andel re-innleggelser etter robotassistert og åpen kirurgi i løpet av studieperioden på 8 måneder. Resultatet indikerer at det var liten eller ingen forskjell mellom gruppene (RR 0,33; 95% KI 0,02, 7,32) (Figur 11). Forfatterne hadde svært lav tillit til effektestimateret.



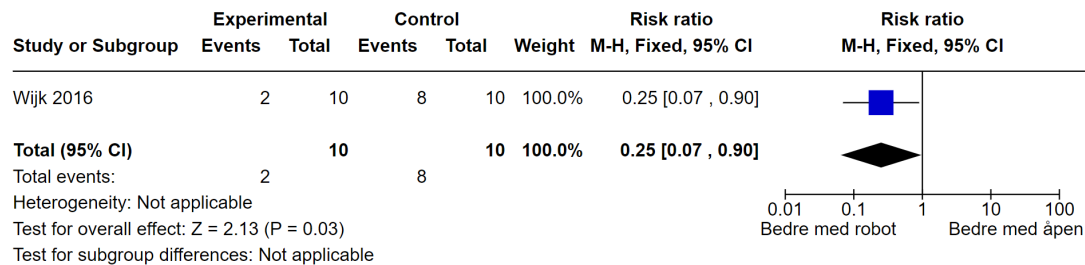
Figur 11: Reinnleggelser for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Smerte

Ingen av studiene rapporterte smerte for robotassistert versus åpen kirurgi.

Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble undersøkt med WHO-skår (kilde ikke oppgitt i studien) for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi, fire uker etter operasjon. Robotassistert kirurgi var assosiert med bedre helserelatert livskvalitet (RR 0,25; 95% KI 0,07, 0,90) (Figur 12). Forfatterne hadde svært lav tillit til effektestimateret.



Figur 12: Helserelatert livskvalitet for robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Hovedfunn og konklusjon

Hovedfunn

Cochrane-oversikten inkluderte seks studier som omhandlet hysterektomi ved benigne indikasjoner. Alle studiene var randomiserte kontrollerte studier. Studiene ble gjennomført i tidsrommet 2010-2017. Tre av studiene ble gjennomført i USA, to i Sverige og én i Sveits. Fem av studiene sammenlignet robotassistert kirurgi med laparoskopi og én sammenliknet robotassistert kirurgi med åpen kirurgi

Effekter av robotassistert kirurgi versus laparoskopi

Forfatterne fant at robotassistert kirurgi, sammenlignet med laparoskopi muligens medfører liten eller ingen forskjell i:

- Intra- og postoperative komplikasjoner
- Alle komplikasjoner samlet
- Blodtap

(Forfatterne hadde lav tillit til disse resultatene)

Forfatterne fant ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å si noe om hvordan robotassistert kirurgi påvirker operasjonstid og lengde på sykehusopphold (forfatterne hadde svært lav tillit til resultatene).

Effekter av robotassistert kirurgi versus åpen kirurgi

Forfatterne fant ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å si noe om hvordan robotassistert kirurgi påvirker komplikasjoner, reinnleggelser og helserelatert livskvalitet, sammenlignet med åpen kirurgi (forfatterne hadde svært lav tillit til resultatene).

Konklusjon

Forfatterne konkluderte med at kunnskapsgrunnlaget var for svakt til å kunne si noe sikkert om effekten av robotassistert hysterektomi, sammenlignet med andre operasjonsmetoder for benigne indikasjoner. De påpekte at det er behov for mer forskning på metoden. De presiserte også at robotassistert kirurgi er en operatørvhengig teknologi, og at dette kompliserer vurderinger av effekt og sikkerhet. Aspekter som opplæring av kirurger og erfaring med operasjonsmetoden bør tas høyde for i vurdering av robotassistert kirurgi. Robotassistert kirurgi er en kostbar teknologi, og forfatterne påpekte at det også er behov for helseøkonomiske evalueringer som vurderer eventuelle helsegevinster opp mot kostnader.

Referanser

1. Lawrie TA, Liu H, Lu D, Dowswell T, Song H, Wang L, et al. Robot-assisted surgery in gynaecology. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4(4):CD011422. DOI: 10.1002/14651858.CD011422.pub2
2. Johanson ML, Dögl MAE, Lieng M. Hysterektomi i Norge 2008–18. *Tidsskrift for Den norske legeförening* 2020;(14).
3. Helsenorge. Menstruasjon med store blødninger/menoragi[oppdatert 4. sep. 2020; lest 28. mars]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/underliv/kraftige-menstruasjonsblodninger-menoragi/>
4. Norsk Helseinformatikk AS. Endometriose[oppdatert 8. mars 2023; lest 28. mars]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kvinne/ulike-sykdommer/endometriose/?page=1>
5. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BWJ, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2015;(8).
6. Universitetssykehus A. Fjerning av livmor vaginalt - laparoskopisk assistert, Nordbyhagenahus.no[lest 9. april]. Tilgjengelig fra: <https://www.ahus.no/behandlinger/fjerning-av-livmor-vaginalt-laparoskopisk-assistert/>
7. Ko KJ, Lee K-S. Current surgical management of pelvic organ prolapse: Strategies for the improvement of surgical outcomes. *Investigative and clinical urology* 2019;60(6):413.
8. Higgins J. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. www.cochrane-handbook.org 2011.
9. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
10. RevMan Web (Review Manager). The Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
11. Hestevik CH CF, Gaustad JV, Smedslund G, Harboe I, Hamidi V, Hagen G, Risstad H. Robotassistert hysterektomi: En fullstendig meodevurdering. [Robot assisted hysterectomy: A health technology assessment] Oslo: Folkehelseinstituttet; 2024.
12. Deimling T, Eldridge J, Riley K, Kunselman A, Harkins G. Standard versus robot-assisted laparoscopic hysterectomy: a prospective randomized trial. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2015;22(6):S7-S8.
13. Deimling TA, Eldridge JL, Riley KA, Kunselman AR, Harkins GJ. Randomized controlled trial comparing operative times between standard and robot-assisted laparoscopic hysterectomy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2017;136(1):64-9.

14. Green JL, Deimling T, Tam T, Davies MF, Harkins GJ. A Randomized Controlled Trial Comparing Conventional Laparoscopic Hysterectomy with Robot-Assisted Laparoscopic Hysterectomy in a Teaching Institution. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2013;20(6, Supplement):S4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.08.014>
15. Lönnerfors C, Reynisson P, Persson J. A randomized trial comparing vaginal and laparoscopic hysterectomy vs robot-assisted hysterectomy. *Journal of minimally invasive gynecology* 2015;22(1):78-86.
16. Paraiso MFR, Ridgeway B, Park AJ, Jelovsek JE, Barber MD, Falcone T, et al. A randomized trial comparing conventional and robotically assisted total laparoscopic hysterectomy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2013;208(5):368. e1-. e7.
17. Sarlos D, Kots L, Stevanovic N, Schar G. Robotic hysterectomy versus conventional laparoscopic hysterectomy: costs and preliminary results of a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282(Suppl. 1):s11-s2.
18. Sarlos D, Kots L, Stevanovic N, von Felten S, Schär G. Robotic compared with conventional laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* 2012;120(3):604-11.
19. Wijk L, Nilsson K, Ljungqvist O. Metabolic and inflammatory responses and subsequent recovery in robotic versus abdominal hysterectomy: a randomised controlled study. *Clinical Nutrition* 2018;37(1):99-106.
20. Ware JE, Jr. . SF-36 Health Survey. I: Maruish ME, red. *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment*: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 1999. s. P. 1227-46.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Oktober 2024
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider
www.fhi.no

RAPPORT

2024

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Robotassistert rektumreseksjon ved endetarmskreft

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Robotassistert rektumreseksjon ved endetarmskreft: En fullstendig metodevurdering

English title Robot-assisted rectal resection for rectal cancer: A health technology assessment

Ansvarlig Guri Rørtveit, direktør

Forfattere Hilde Risstad (prosjektleder og klinisk effekt)
Vida Hamidi (ansvarlig helseøkonom)
Jon-Vidar Gaustad (klinisk effekt)
Geir Smedslund (klinisk effekt)
Ingrid Harboe (litteratursøk)
Gunhild Hagen (helseøkonomi)
Fawaz Tariq Chaudhry (helseøkonomi)
Christine Hillestad Hestevik (klinisk effekt)

ISBN 978-82-8406-448-2

Publikasjonstype Fullstendig metodevurdering

Antall sider 89 (126 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord(MeSH) Rectal Neoplasms; Colorectal Neoplasms; Proctectomy; Colorectal Surgery; Robotic Surgical Procedures

Sitering Risstad H, Hamidi V, Gaustad JV, Smedslund G, Harboe I, Hagen G, Chaudhry FT, Hestevik CH. Robotassistert rektumreseksjon ved endetarmskreft: En fullstendig metodevurdering [Robot-assisted rectal resection for rectal cancer: A health technology assessment]. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2024.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	10
FORORD	13
INNLEDNING	15
Beskrivelse av endetarmskreft	15
Beskrivelse av tiltaket	17
Hvorfor er det viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen?	18
Mål og problemstilling	19
METODE	20
Prosjektplan	20
Inklusjonskriterier	20
Litteratursøk	22
Utvelgelse av studier	22
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	23
Uthenting av data	24
Analyser	24
Vurdering av tillit til resultatene	25
Organisering av robotassistert kirurgi	26
Involvering av fagekspert, brukere og andre interessenter	27
RESULTATER	28
Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier	28
Beskrivelse av de inkluderte studiene	29
Risiko for systematisk skjevhet i de inkluderte studiene	35
Effekt av tiltak – robotassistert versus laparoskopisk rektumreseksjon	39
Effekt av tiltak – robotassistert kirurgi versus åpen rektumreseksjon	53
HELSEØKONOMISK VURDERING	57
ORGANISERING	65
DISKUSJON	69

Hovedfunn	69
Er kunnskapsgrunnlaget dekkende?	70
Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?	71
Styrker og svakheter ved denne metodevurderingen	74
Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier	75
Helseøkonomi	76
Resultatenes betydning for praksis	78
Kunnskapshull	81
KONKLUSJON	82
REFERANSER	83
VEDLEGG 1: AKTIVITETSLOGG OG INTERESSEKONFLIKTER	90
Aktivitetslogg	90
Interessekonflikter	90
VEDLEGG 2: SØKESTRATEGI	92
VEDLEGG 3: BRUK AV MASKINLÆRING	97
VEDLEGG 4: BESKRIVELSE AV INKLUDERTE RANDOMISERTE STUDIER	99
VEDLEGG 5: PÅGÅENDE STUDIER	101
VEDLEGG 6: ØVRIGE RESULTATER	104
Robotassistert versus laparoskopisk rektumreseksjon	104
Robotassistert versus åpen rektumreseksjon	109
VEDLEGG 7: TILLIT TIL DOKUMENTASJONEN MED GRADE	111
Robotassistert versus laparoskopisk rektumreseksjon	111
Robotassistert versus åpen rektumreseksjon	115
VEDLEGG 8: RELEVANTE EKSKLUDERTE STUDIER LEST I FULLTEKST	117
VEDLEGG 9: AKTUELLE PROSEDYREKODER SOM ER TATT MED I KOSTNADSANALYSEN BASERT PÅ KPP-MODELLEN	126

Hovedbudskap

Robotassistert kirurgi har vært benyttet ved operasjon av endetarmskreft i Norge siden 2011. Bruken har vært økende de senere årene, og i dag utføres opp mot halvparten av inngrepene med robotassistert teknikk. I denne metodevurderingen har vi sammenlignet robotassistert rektumreseksjon med tradisjonell laparoskopi og åpen kirurgi hos pasienter med endetarmskreft med hensyn til klinisk effekt og kostnader.

Vi fant at robotassistert rektumreseksjon, sammenlignet med laparoskopisk kirurgi

- førte til færre konverteringer til åpen kirurgi
- trolig førte til lenger operasjonstid, kortere liggetid på sykehus og færre pasienter med ufri reseksjonsmargin
- trolig ikke førte til forskjell i blærefunksjon eller postoperative komplikasjoner
- førte til liten eller ingen forskjell i langtidsoverlevelse (total overlevelse etter 3 år), men vi har lav tillit til resultatene

Dokumentasjonsgrunnlaget for sammenligningen av robotassistert rektumreseksjon og åpen kirurgi var svakere. Vi fant at robotassistert rektumreseksjon førte til kortere liggetid på sykehus og færre pasienter med ufri reseksjonsmargin enn åpen kirurgi, men vi har lav tillit til resultatene. Vi fant ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å vurdere forskjeller i øvrige utfall.

Kostnader knyttet til investering, forbruksmateriell og service var betydelig høyere for robotassistert enn for laparoskopisk og åpen rektumreseksjon. Basert på tilgjengelig informasjon om effekt og kostnader, virker det lite sannsynlig at robotassistert kirurgi er et kostnadseffektivt alternativ til laparoskopi. For sammenligning med åpen kirurgi kunne vi ikke konkludere med hensyn til kostnadseffektivitet.

Tittel:

Robotassistert rektumreseksjon ved endetarmskreft: En fullstendig metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet

Hvem er bestiller?

Bestillerforum for nye metoder

Når ble litteratursøket avsluttet?

April 2023

Fagfellevurdering:

Johannes Kurt Schultz, overlege og førsteamanuensis Oslo universitetssykehus

Jan Marcus Sverre, Folkehelseinstituttet

Eline Aas, Folkehelseinstituttet og Universitetet i Oslo

Sammendrag

Innledning

Ved kirurgisk behandling av kreft i endetarmen benyttes både robotassistert, tradisjonell laparoskopisk og åpen teknikk. Robotassistert teknikk har vært brukt for denne indikasjonen i Norge siden 2011. Andelen robotassisterte inngrep har økt betydelig de senere årene, og i 2022 ble opp mot halvparten av alle rektumreseksjoner for endetarmskreft utført robotassistert.

Hensikt

Hensikten med denne metodevurderingen var å oppsummere klinisk effekt og vurdere helseøkonomiske aspekter av robotassistert rektumreseksjon for endetarmskreft. Robotassistert kirurgi ble sammenlignet med tradisjonell laparoskopi og åpen kirurgi. Vi har i tillegg belyst organisatoriske aspekter.

Metode

Vi gjennomførte et systematisk litteratursøk i relevante databaser. To forskere leste titler, sammendrag og relevante artikler i fulltekst og vurderte publikasjonene mot inklusjonskriteriene. Studier som undersøkte læringskurve eller første erfaringer med robotkirurgi ble ekskludert. Vi inkluderte randomiserte studier (RCTer) og ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe (ikke-RCTer), og sammenstilte resultatene i separate metaanalyser. To forskere vurderte risiko for systematisk skjevhet og tillit til resultatene ved hjelp av GRADE. Vi utførte en forenklet helseøkonomisk evaluering, hvor vi innhentet investeringskostnader og nasjonale kostnader per pasient/sykehusopphold (KPP) for de kirurgiske teknikkene. Vi beskriver organisering av robotkirurgi ved tre norske sykehus.

Resultater

For sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk kirurgi, inkluderte vi seks RCTer (2 459 pasienter) og 20 ikke-RCTer (50 237 pasienter, men med noe overlapp i pasientutvalg). RCTene inkluderte i hovedsak pasienter fra Asia, mens ikke-RCTene i tillegg inkluderte pasienter fra USA, Australia og flere europeiske land, også Norge.

Vi fant at robotassistert rektumreseksjon førte til færre konverteringer til åpen kirurgi (Oppsummeringstabell). Videre medførte trolig robotassistert kirurgi lengre operasjonstid, kortere liggetid og færre pasienter med ufrie reseksjonsmarginer enn tradisjonell laparoskopi. Det var trolig ingen forskjeller i korttidskomplikasjoner eller blærefunksjon mellom gruppene. Det var liten eller ingen forskjell i langtidsoverlevelse, men

vi har lav tillit til resultatene. Det var også usikkerhet knyttet til resultatene for reoperasjoner og korttidsmortalitet. Det var ikke mulig å vurdere hvordan robotassistert kirurgi påvirket seksualfunksjon basert på tilgjengelig dokumentasjon.

For sammenligningen av robotassistert og åpen kirurgi, identifiserte vi fem ikke-RCTer. Alle studiene var fra samme pasientregister i USA, og kun enkelte av utfallene vi ønsket å undersøke var rapportert. Vi fant at robotassistert rektumreseksjon førte til kortere liggetid og færre pasienter med ufri reseksjonsmargin sammenlignet med åpen kirurgi, men vi har lav tillit til resultatene. Basert på tilgjengelig dokumentasjon, var det ikke mulig å vurdere hvordan robotassistert kirurgi påvirket korttidsmortalitet eller langtidsoverlevelse.

Oppsummeringstabell: Robotassistert versus laparoskopisk rektumreseksjon ved endetarmskreft

Utfall	Forventede absolutte effekter (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Ant. deltakere (studier)	Tillit til effekt-estimaten (GRADE)	Kommentarer
	Laparoskopi	Robot				
Konvertering til åpen kirurgi	49 per 1 000	22 færre per 1 000 (31 færre til 8 færre)	RR 0,55 (0,36 til 0,83)	2 452 (6 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HØY	Funnet understøttes av funn fra ikke-RCT (n = 20 410)
Operasjonstid	213 min	MD 44 min lengre (19 lengre til 68 lengre)	-	2 457 (6 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	Funnet understøttes av funn fra ikke-RCT (n = 7 906)
Komplikasjoner (30 dager)	248 per 1 000	40 færre per 1 000 (99 færre til 40 flere)	RR 0,84 (0,60 til 1,16)	2 123 (4 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	Funnet understøttes av funn fra ikke-RCT (n = 2 005)
Liggetid på sykehus	8,49 dager	MD 0,86 dager kortere (1,71 kortere til 0,01 kortere)	-	2 452 (6 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	Funnet understøttes av funn fra ikke-RCT (n = 17 460)
Blærefunksjon 6 mnd.*	6,1	MD 0,56 lavere (1,57 lavere til 0,45 høyere)	-	2 675 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	
Positiv reseksjonsmargin (CRM)	67 per 1 000	24 færre per 1000 (37 færre til 6 færre)	RR 0,64 (0,45 til 0,91)	2 274 (5 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ^c	Funnet understøttes ikke av funn fra ikke-RCT (n = 11 558)

Tabellen viser kun effektestimaten som vi har høy eller moderat tillit til. Vi har nedgradert tilliten til effektestimaten for a: høy heterogenitet, b: moderat risiko for systematisk skjevhet, c: bredt konfidensintervall.

Forkortelser: KI, konfidensintervall; RR, relativ risiko; RCT, randomisert kontrollert studie; MD, gjennomsnittlig forskjell; CRM, sirkumferensiell reseksjonsmargin. *Symptomskala fra 0–35, hvor høy score indikerer dårligere blærefunksjon.

Investeringskostnader og kostnader knyttet til forbruksmateriell og service var betydelig høyere for robotassistert kirurgi enn for tradisjonell laparoskopi og åpen kirurgi. Uten investeringskostnader tydet den forenklede kostnadsvurderingen på at robotassistert rektumreseksjon var mer kostbar enn laparoskopisk rektumreseksjon. Kostnad per prosedyre for robotassistert kirurgi var nært knyttet til operasjonsvolum, der høyere operasjonsvolum ga lavere kostnader. Selv om kostnad per sykehusopphold (eksklusiv investeringskostnader) basert på KPP-modellen viste at robotassistert rektumreseksjon var lavere enn for åpen kirurgi, er det stor usikkerhet knyttet til disse tallene siden de ikke var justert for forskjeller i pasientpopulasjoner.

Det er stor variasjon i organisering av robotkirurgi i sykehusene, både mht. fordeling mellom fagområder, typer inngrep og antall operasjoner. For rektumreseksjoner er sammensetning av operasjonsteam likt ved de tre teknikkene.

Diskusjon

Kunnskapsgrunnlaget i denne metodevurderingen var størst for sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon ved endetarmskreft.

Vi fant at robotassisterte inngrep førte til færre konverteringer til åpen kirurgi enn tradisjonell laparoskopi. I Norge har andelen rektumreseksjoner som utføres minimalt invasivt økt de siste årene, og økningen kan tilskrives tiltagende bruk av robotassistert kirurgi. Andelen konverteringer har samtidig gått ned og ligger nå på ca. 4 %.

Det er utfordringer med å evaluere studier av nyere teknologi, som robotassistert kirurgi, mot etablerte teknikker som laparoskopi og åpen kirurgi. De fleste studiene i metodevurderingen ble gjennomført i tidlig fase etter at robotassistert teknikk ble tatt i bruk. Vi ekskluderte imidlertid studier som undersøkte læringskurve eller første erfaringer med robotkirurgi, og har dermed ikke evaluert sikkerhetsaspektet ved innføring av metoden. Ulike erfaringer med teknikkene kan likevel ha påvirket resultatene.

Vi fant ikke forskjeller i helseeffekter som anses relevante for utvikling av en modellbasert helseøkonomisk analyse, og utførte derfor en forenklet kostnadsvurdering. Det er stor variasjon i gjennomføring og organisering av rektumreseksjoner i norske sykehus. Vi rapporterte derfor gjennomsnittlige nasjonale kostnader per pasient (KPP). En svært viktig begrensning ved KPP, er at pasientgruppene som fikk de kirurgiske teknikkene trolig var forskjellige, og at vi ikke kunne justere for slike ulikheter.

Det gjøres ikke nasjonale anskaffelser for robotkirurgisystemer, så enkeltsykehus eller regionale helseforetak gjør egne innkjøp. Vi har presentert priser på robotsystemer fra historiske anskaffelser i Helse Sør-Øst, siden investeringskostnader ikke er inkludert i KPP-modellen. Disse prisene var fra kun én leverandør. Fra 2024 forventes flere leverandører å komme på det norske markedet, og anskaffelsesprisene kan endre seg.

Konklusjon

Sammenlignet med tradisjonell laparoskopi, fant vi at robotassistert rektumreseksjon førte til færre konverteringer til åpen kirurgi. Operasjonstiden var trolig lenger og liggetiden kortere ved robotassistert kirurgi, og det var trolig færre pasienter med ufrie reseksjonsmarginer. Det var trolig ikke forskjeller i korttidskomplikasjoner eller blærefunksjon. Det så ikke ut til å være forskjell i langtidsoverlevelse, men disse resultatene var usikre. For sammenligningen med åpen kirurgi, viste resultatene mulige fordeler ved robotassistert kirurgi, men kunnskapsgrunnlaget var svakt.

Investeringskostnader og kostnader knyttet til forbruksmateriell og service var betydelig høyere for robotassistert enn for laparoskopi og åpen kirurgi. Uten investeringskostnader, tydet den forenklete kostnadsvurderingen på at robotassistert rektumreseksjon var mer kostbart enn laparoskopi. Basert på tilgjengelig informasjon om effekt og kostnader virker det lite sannsynlig at robotassistert kirurgi er et kostnadseffektivt alternativ til laparoskopi. For sammenligning med åpen kirurgi kunne vi ikke konkludere med hensyn til kostnadseffektivitet.

Key messages

Robot-assisted surgery has been used in rectal cancer surgery in Norway since 2011. Use of the robotic-assisted technique has increased in recent years, and today close to half of the operations are performed with this approach. In this health technology assessment (HTA), we have compared robot-assisted rectal resection with traditional laparoscopy and open surgery in patients with rectal cancer.

Compared with laparoscopic surgery, we found that robot-assisted rectal resection

- led to fewer conversions to open surgery
- probably led to longer operating times, shorter hospital stays, and fewer patients with circumferential margin positivity
- probably did not lead to a difference in bladder function or postoperative complications
- led to small or no difference in long-term survival (overall survival 3 years), but we have low confidence in the results.

The documentation was weaker for the comparison of robot-assisted and open surgery. We found that robot-assisted rectal resection led to shorter hospital stays and fewer patients with circumferential margin positivity than open surgery, but we have low confidence in the results. We did not find sufficient documentation to assess differences in other outcomes.

Costs related to investment, disposable materials and service, were substantially higher for robot-assisted than for laparoscopic and open rectum resection. Based on the current information regarding effect and costs, it seems unlikely that robot-assisted surgery is a cost-effective alternative to laparoscopy. We could not conclude regarding the cost-effectiveness with comparison to open surgery.

Title:

Robot-assisted rectal resection for rectal cancer: A Health Technology Assessment

Publisher:

The Norwegian Institute of Public Health (NIPH)

Commissioner:

The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway

Last search for studies:

April 2023

Peer reviewers:

Johannes Kurt Schultz, senior consultant Oslo University Hospital

Jan Marcus Sverre, NIPH

Eline Aas, NIPH and University of Oslo

Executive summary (English)

Introduction

In surgical treatment of rectal cancer, both robot-assisted, traditional laparoscopic and open techniques are used. Robot-assisted technique has been used for this indication in Norway since 2011. The proportion of robot-assisted interventions has increased significantly in recent years, and up to half of all rectal resections for rectal cancer were performed robot-assisted in 2022.

Objective

The purpose of this health technology assessment (HTA) was to evaluate the clinical effects and to conduct a health economic evaluation of robot-assisted rectal resection for rectal cancer. Robot-assisted technique was compared to traditional laparoscopic and open surgery. We have also described organizational aspects of robot-assisted surgery.

Method

We conducted a systematic literature search in relevant databases. Two researchers assessed titles, abstracts, and full-text publications of potentially relevant references against the inclusion criteria. Studies of learning curve or first experiences with robotic surgery were excluded. We included randomized trials (RCTs) and non-randomized trials with control groups (non-RCTs) and compiled the results in separate meta-analyses. Two researchers assessed risk of bias and assessed confidence in the results using GRADE. We performed a simplified health economic assessment, where we collected investment costs and costs per hospital stay (KPP) for the surgical techniques. We present examples of organization from three Norwegian hospitals.

Results

For the comparison of robot-assisted and laparoscopic surgery, we included six RCTs (2,459 patients) and 20 non-RCTs (50,237 patients, with some overlap in study population). The patients in the RCTs were mainly from Asia, while patients in non-RCTs were from the USA, Asia, Australia, and several European countries, including Norway.

We found that robot-assisted rectal resection led to fewer conversions to open surgery (Summary Table). Furthermore, robot-assisted surgery probably resulted in longer operating time, shorter length of stay and fewer patients with circumferential margin positivity than traditional laparoscopy. There were probably no differences in short-term complications or bladder function between the groups. There was small or no difference in long-term survival, but we have low confidence in the results. There was also uncertainty related to the results for reoperations and short-term mortality. It was not

possible to assess how robot-assisted surgery affected sexual function based on available documentation.

For the comparison of robot-assisted and open surgery, we identified five non-RCTs. All the studies were from one patient registry (USA), and only some of the outcomes of interest were reported. We found that robot-assisted rectal resection led to shorter length of stay and fewer patients with circumferential margin positivity compared to open surgery, but we have low confidence in the results. It was not possible to assess how robot-assisted surgery affected short-term mortality or long-term survival based on the available documentation.

Summary Table: Robot-assisted versus laparoscopic rectal resection for rectal cancer

Outcome	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty (GRADE)	Comments
	Laparoscopy	Robot				
Conversion to open surgery	49 per 1 000	22 fewer per 1 000 (31 fewer to 8 fewer)	RR 0.55 (0.36 to 0.83)	2 452 (6 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	The finding is supported by findings from non-RCTs (n = 20 410)
Operation time	213 min	MD 44 min longer (19 longer to 68 longer)	-	2 457 (6 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	The finding is supported by findings from non-RCTs (n = 7 906)
Complications (30 days)	248 per 1 000	40 fewer per 1 000 (99 fewer to 40 more)	RR 0.84 (0.60 to 1.16)	2 123 (4 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	The finding is supported by findings from non-RCTs (n = 2 005)
Hospital stay	8.49 days	MD 0.86 days (0.01 shorter to 1.71 shorter)	-	2 452 (6 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	The finding is supported by findings from non-RCTs (n = 17 460)
Bladder function 6 months*	6.1	MD 0,56 lower (1,57 lower to 0,45 higher)	-	2 675 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	
Circumferential margin positivity	67 per 1 000	24 fewer per 1 000 (37 fewer to 6 fewer)	RR 0.64 (0.45 to 0.91)	2 274 (5 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c	The finding is not supported by findings from non-RCTs (n = 11 558)

Abbreviations: CI, confidence interval; RR, relative risk; RCT, randomized controlled trial; MD, mean difference; CRM, circumferential resection margin. *Symptom scale from 0–35, where higher scores indicate worse bladder function.

The table shows effect estimates in which we have high or moderate confidence from. We have downgraded the certainty in the effect estimates due to: a, high heterogeneity, b, moderate risk of systematic bias, c, wide confidence interval

Investment costs and costs associated with disposable materials and service were substantially higher for robot-assisted surgery compared to traditional laparoscopy and open surgery. Excluding investment costs, the simplified cost assessment also indicated that robot-assisted rectal resection was more expensive than laparoscopic rectal resection. The costs per procedure for robot-assisted surgery was closely related to the volume of operations, where higher volume of operations resulted in lower costs. Although the cost per hospital stay (excluding investment costs), based on the KPP model, showed that robot-assisted rectal resection was lower than open surgery, there is considerable uncertainty associated with these data since they were not adjusted for differences in patient populations.

There is great variation in the organization of robotic surgery in the hospitals, both in terms of distribution between specialist areas, types of interventions, and number of operations. For rectal resections, the composition of the operating team is the same for the three techniques.

Discussion

The knowledge base in this HTA was strongest for the comparison of robot-assisted and laparoscopic rectal resection. We found that robot-assisted resections led to fewer conversions to open surgery than traditional laparoscopy. In Norway, the proportion of rectal resections performed minimally invasively has increased in recent years, and the increase can be attributed to the increasing use of robot-assisted surgery. At the same time, the proportion of conversions has decreased and now stands at approximately 4 %.

There are challenges in evaluating studies of newer technology, such as robot-assisted surgery, against established techniques such as laparoscopy and open surgery. Most of the studies in this HTA were carried out in the early phase after the robot-assisted technique was introduced. However, we excluded studies that examined the learning curve or first experiences with robotic surgery and have thus not evaluated the safety aspect of introducing the method. Different experiences with the techniques may still have influenced the results.

We did not find differences in health effects that were considered sufficient for the development of a model-based health economic analysis, and therefore carried out a simplified cost assessment. There is significant variation in the execution and organization of rectal resections in Norwegian hospitals. Therefore, we reported average national costs per hospital stay (KPP). An important limitation of KPP, however, is the lack of comparability between the patient groups forming the basis for the cost calculations.

There are no national procurements for robotic surgical systems, so individual hospitals or regional health authorities make their own purchases. We have presented prices from historical, confidential procurements from the South-Eastern Norway Regional Health Authority since investment costs are not included in the KPP model. These prices were from a single supplier. From 2024, several suppliers are expected to enter the Norwegian market, and acquisition prices may change.

Conclusion

For patients with rectal cancer, we found that robot-assisted rectal resection led to fewer conversions to open surgery compared to traditional laparoscopy. The operating time was probably longer, and the hospital stay shorter with robot-assisted surgery, and there were probably fewer patients with circumferential margin positivity. There were probably no differences in short-term complications or bladder function. There appeared to be no difference in long-term survival, but these results were inconclusive. For the comparison with open surgery, the results showed possible advantages of robot-assisted surgery, but the evidence was weak.

Investment costs and costs associated with disposable materials and service were substantially higher for robot-assisted than for traditional laparoscopic and open surgery. Excluding investment costs, the simplified cost assessment suggested that the cost per hospital stay was higher for robot-assisted rectal surgery than for laparoscopy. Based on the current information regarding effect and costs, it seems unlikely that robot-assisted surgery is a cost-effective alternative to laparoscopy. However, costs per hospital stay have not been adjusted for differences in patient population. We could not conclude regarding the cost-effectiveness with comparison to open surgery.

Forord

Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet (FHI) har fått i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utføre en fullstendig metodevurdering av robotassistert rektumreseksjon. Vi fikk samtidig også i oppdrag å utføre tilsvarende metodevurderinger for robotassistert prostatektomi og hysterektomi. Disse arbeidene publiseres i separate rapporter. Bakgrunnen for bestillingen var at de regionale helseforetakene ønsker en strategisk tilnærming til bruk av robotkirurgi i spesialisthelsetjenesten i Norge. De tre metodevurderingene er bestilt som kunnskapsgrunnlag i dette arbeidet.

I denne metodevurderingen sammenlignes robotassistert kirurgi med tradisjonell laparoskopisk kirurgi og åpen kirurgi. Alle tre teknikkene er i bruk i klinisk praksis i Norge.

Prosjektgruppen har bestått av medarbeidere fra FHI. Fra 1. januar 2024 ble deler av prosjektgruppen flyttet til Direktoratet for medisinske produkter (DMP) i forbindelse med en omorganisering av den sentrale helseforvaltningen. Prosjektmedarbeiderne som flyttet fortsatte arbeidet med metodevurderingene fra DMP. Prosjektgruppen har bestått av Hilde Risstad (prosjektleder og ansvarlig for klinisk effekt og sikkerhet, FHI), Vida Hamidi (ansvarlig for helseøkonomi, FHI/DMP), Jon-Vidar Gaustad (klinisk effekt og sikkerhet, FHI/DMP), Geir Smedslund (klinisk effekt og sikkerhet, FHI/DMP), Ingrid Harboe (litteratursøk, FHI), Gunhild Hagen (helseøkonomi, FHI), Fawaz Tariq Chaudhry (helseøkonomi, FHI/DMP), Christine Hillestad Hestevik (klinisk effekt og sikkerhet, FHI). Kontaktpunkt i ledelsen har vært Kjetil Gundro Brurberg og Kåre Birger Hagen.

Bidragstyttere

En ekstern faggruppe bestående av kliniske eksperter fra de regionale helseforetakene har deltatt i arbeidet med denne metodevurderingen:

- Stig Norderval, avdelingsoverlege Gastrokirurgisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge
- Bjørn Steinar Nedrebø, seksjonsoverlege Gastrokirurgisk avdeling, Haukeland universitetssykehus
- Kåre Nordland, overlege Kirurgisk klinikk, Nordlandssykehuset
- Jens-Christian Knapp, avdelingsoverlege Avdeling for gastroenterologisk kirurgi, Stavanger universitetssykehus
- Ole Helmer Sjo, overlege Avdeling for gastro- og barnekirurgi, Oslo universitetssykehus
- Tore Stornes, seksjonsoverlege Gastrokirurgisk avdeling, St. Olavs Hospital

Vi vil takke de kliniske ekspertene for godt samarbeid, gode faglige diskusjoner og viktige innspill i dette arbeidet. Stor takk også til Lars Martin Rekkedal, avdelingssjef ved Kirurgisk avdeling Sykehuset Innlandet Hamar, som har gjort en betydelig innsats for å skaffe oss data til de helseøkonomiske analysene og har gitt oss informasjon om organisering av robotassistert kirurgi. Takk også til Jostein Bandlien, seniorrådgiver ved Helseledelse, for å ha skaffet KPP-data til de helseøkonomiske analysene. Vi takker også rådgivere i Helse Sør-Øst for priser fra deres siste anskaffelser av robotkirurgisystemer. Stig Müller, avdelingsoverlege ved Urologisk avdeling Akershus universitetssykehus, takkes for informasjon om organisering av robotkirurgi i sykehus. Vi vil også takke kontaktpersoner fra Norsk register for gastrokirurgi (NORGAST) for å ha bistått med å hente ut data fra registeret.

Vi har hatt dialog med følgende leverandører av robotkirurgi-systemer underveis i dette arbeidet: Intuitive, Medtronic og CRM Surgical. Vi har også hatt dialog med Sykehusinnkjøp HF og rådgivere ved Oslo universitetssykehus som har god kjennskap til anskaffelser av robotkirurgisystemer. Takk til alle for god dialog og nyttige bidrag.

Takk til ekstern fagfelle Johannes Kurt Schultz, overlege ved Oslo universitetssykehus, og interne fagfeller Jan Marcus Sverre og Eline Aas, som har gjennomgått og gitt innspill til metodevurderingen.

Vi takker også kollega og bibliotekar, Elisabet Hafstad, for kvalitetssjekk av litteratursøket, og Line Holtet Evensen for bidrag i det innledende arbeidet med prosjektet.

Oppgitte interessekonflikter

Kliniske eksperter, fagfeller og prosjektgruppen i FHI har fylt ut skjema om interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter som vurderes å være til hinder for å delta i dette arbeidet. Oversikt over prosjektets fremdrift og oppgitte interessekonflikter er gjort rede for i Vedlegg 1: Aktivitetslogg og interessekonflikter.

Begrensinger

Vi fant ikke forskjeller i helseeffekter som anses relevant for å utvikle en modellbasert helseøkonomisk analyse. Etter å ha blitt forelagt dette, ba Bestillerforum for nye metoder oss om å gjøre en forenklet kostnadsanalyse. Vi har derfor beregnet kostnader ved de ulike kirurgiske alternativene for rektumreseksjon ved endetarmskreft. Vi har dermed ikke beregnet kostnad per kvalitetsjusterte leveår, og heller ikke gjort beregninger av alvorlighetsgrad.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Kjetil G. Brurberg
Kontaktpunkt i ledelsen

Hilde Risstad
Prosjektleder

Innledning

Robotassistert kirurgi har vært utført i Norge siden 2004. I dag benyttes teknikken innen flere fagområder, som blant annet urologi, gynekologi, gastrokirurgi og thoraxkirurgi. Gastrokirurgiske inngrep har vært utført med robotassistert kirurgi siden 2011. Robotassistert kirurgi er spesielt aktuelt for behandling av endetarmskreft, der presisjon kan ha stor betydning for risiko for tilbakefall og overlevelse. I Norge er endetarmskreft indikasjon ved om lag 80 % av rektumreseksjonene som utføres robotassistert, mens benigne indikasjoner utgjør ca. 20 %. I denne metodevurderingen har vi følgelig vurdert robotassistert rektumreseksjon ved endetarmskreft.

Beskrivelse av endetarmskreft

I 2022 fikk 607 kvinner og 886 menn i Norge diagnosen endetarmskreft (1). Over halvparten av pasientene var 70 år eller eldre da de fikk diagnosen.

Typiske symptomer ved endetarmskreft er blod i avføringen, endret avføringsmønster, tømningstvangsler, oppblåsthet, magesmerter og vekttap. Endetarmskreft utvikler seg i all hovedsak fra kjertelepitelceller i tarmslimhinnen; over 95 % av kreftsvulstene i endetarmen er adenokarsinomer (2).

Utredning

Rektoskopi og koloskopi brukes til å undersøke og eventuelt ta biopsier fra tarmen. I utredningen benyttes CT- og MR-undersøkelse for å vurdere svulstens størrelse og plassering, samt om det er spredning til lymfeknuter i bekkenet eller andre organer. TNM klassifisering benyttes for stadiuminndeling av sykdomsutbredelsen. Klassifiseringen baserer seg på utbredelse av primærtumor (T), om det er spredning til lymfeknuter (N) og om det er spredning til andre organer (M) (3).

Behandling

Hovedbehandlingen ved endetarmskreft er rektumreseksjon. Rektumreseksjon innebærer å operere bort den delen av endetarmen hvor kreften er lokalisert, samt hele eller deler av fett- og lymfevevet rundt rektum (mesorektum) for å fjerne eventuelle lymfeknuter med spredning (4). Det er viktig å oppnå gode marginer både sirkumferensielt og i lengderetning.

Den anbefalte teknikken ved endetarmskreft er total mesorektal eksisjon (TME) (3). Det innebærer fjerning av primærtumor og hele mesorektum ned til bekkenbunnen. Ved kreft i øvre del av rektum kan man gjøre partiell mesorektal eksisjon (PME), det vil si at man kun fjerner øvre del av mesorektum et stykke distalt for tumor. Dersom tumor vokser inn i naboorganer er det ikke nok med TME og da utføres det såkalt «beyond TME». Dette kan innebære alt fra fjerning av deler av naboorgan (f.eks. uterus eller prostata) til fjerning av alle bekkenorganer (såkalt bekkeneksentrasjon).

I Norge er praksis at alle pasienter vurderes multidisciplinært før oppstart av behandling. Faktorer som alder, komorbiditet, konsekvenser for funksjon, mulige seneffekter og pasientens preferanser har betydning for valg av behandling. Tilleggsbehandling med stråle- og kjemoterapi vurderes. De siste årene har 30–40 % av pasientene fått neoadjuvant behandling med stråleterapi, i de fleste tilfeller også kombinert med eller etterfulgt av kjemoterapi (5).

Flertallet av pasientene opereres enten med høy fremre (HAR, high anterior resection) eller lav fremre reseksjon (LAR, low anterior resection) (5). Ved begge prosedyrer lages en anastomose (tarmskjøt) mellom gjenværende tykktarm og nedre del av endetarmen, slik at pasienten beholder tarmkontinuitet (6). Hos noen pasienter anbefales stomi fremfor tarmskjøt, selv om det hadde vært mulig å skjøte tarmen. Årsaker kan være svekket lukkemuskelfunksjon, eller at kreftsvulsten ligger så lavt at man ikke kan forvente at en akseptabel tarmfunksjon kan opprettholdes med anastomose. I disse tilfellene lukkes enten endetarmsstumpen blindt (Hartmanns operasjon), eller den fjernes helt med indre lukkemuskel (intersfinkterisk amputasjon). Dersom svulsten er lokalisert langt nede i endetarmen slik at lukkemuskelen må fjernes for å oppnå fri margin, benyttes teknikken formell amputasjon (APR, abdominoperineal resection) (5;6). Både ved Hartmanns operasjon og ved amputasjoner (formell og intersfinkterisk), får pasienten permanent stomi.

Komplikasjoner oppstår relativt hyppig etter rektumreseksjon, og 11 % av pasientene må reopereres de første 30 dagene etter primæringrepet (7). En vanlig, alvorlig komplikasjon, er lekkasje fra anastomosen.

Overlevelse

Samlet er fem års relativ overlevelse ved endetarmskreft omtrent 70 % (1). Hvis kreften bare er lokalisert i tarmveggen (stadium I), er fem års relativ overlevelse så høy som 97 %. Ved spredning til lymfeknuter (stadium III) er fem års relativ overlevelse om lag 80 %, mens hvis kreften har spredd seg til andre organer (stadium IV), er fem års relativ overlevelse så lav som 25 % (1). For opererte pasienter er relativ overlevelse ved stadium I–III på om lag 90 %, og for stadium IV på om lag 45 % (5).

Beskrivelse av tiltaket

Operasjonsmodaliteter

Rektumreseksjon gjennomføres med robotassistert laparoskopi, tradisjonell laparoskopi eller med åpen kirurgi (3;5). Ved alle tre modaliteter følger de kirurgiske teknikkene de samme onkologiske prinsippene. Hvilken kirurgisk teknikk som anses best egnet vurderes for hver enkelt pasient.

Ifølge de kliniske fagekspertene blir gjerne de mest kompliserte pasientene operert med åpen teknikk, for eksempel pasienter med tidligere mage-tarmoperasjoner, høy BMI, mer avansert kreftsykdom og/eller annen underliggende sykdom.

Ved tradisjonell laparoskopisk kirurgi (heretter omtalt som laparoskopi), føres laparoskopet inn gjennom et lite hull i bukveggen. I tillegg lager kirurgen flere små snitt til kirurgiske instrumenter. De kirurgiske instrumentene er spesiallaget for laparoskopi og håndteres direkte av kirurgen og kirurgens assistent. Det finnes systemer for tredimensjonal fremstilling. Dette krever at kirurgen og assistenter benytter spesielle briller.

Ved robotassistert laparoskopi (heretter omtalt som robotassistert kirurgi), er de kirurgiske instrumentene plassert på fire operasjonsarmer som kirurgen styrer fra en brukerkonsoll. I tillegg har man en til to assistentporter. Brukerkonsollen er plassert i samme rom som pasienten, men kan i prinsippet være i et annet rom. Optikken i operasjonsroboten gir tredimensjonal fremstilling av operasjonsfeltet (5). Enkelte modeller har to brukerkonsoller slik at to kirurger kan samarbeide om inngrepet. Operasjonsarmene styres av kirurgens finger- og fotbevegelser i konsollen, og programvare brukes til å skalere kirurgens bevegelser. Fordi robotinstrumentene er svært fleksible, kan kirurgen lettere arbeide i trange områder, slik som helt nederst i bekkenet ved rektumreseksjon. Robotkirurgisystem mangler imidlertid taktil respons. Dette innebærer at det er vanskeligere å avgjøre om vev er hardt, fast eller mykt, enn ved laparoskopi eller åpen kirurgi.

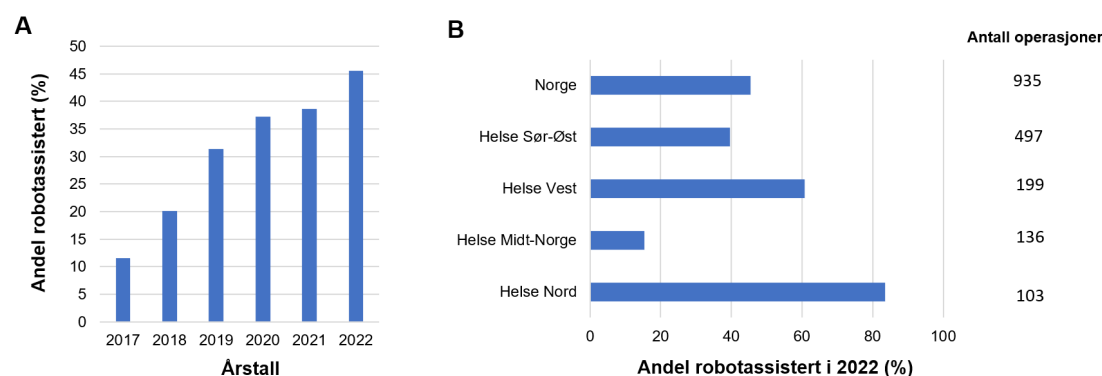
Robotassistert og laparoskopisk kirurgi omtales som minimal invasive teknikker. Teknikkene har vist å gi mindre blodtap, færre sårinfeksjoner, kortere sykehusopphold og mindre arrbrokk enn åpen operasjon for endetarmskreft (8-10).

Kirurgi ved endetarmskreft i Norge

Ifølge Norsk register for gastrokirurgi (NORGAST), er rektumreseksjon operasjonsmetoden innenfor mage-tarmkirurgi hvor den største andelen inngrep gjøres robotassistert (7). Robotassistert teknikk anses å være spesielt godt egnet ved lave rektumoperasjoner på menn, der det er trange forhold dypt i bekkenet. Her kan de fleksible robotinstrumentene og optikken i robotkirurgisystemene gi en ekstra stor fordel.

På landsbasis ble mer enn 9 av 10 rektumreseksjoner for endetarmskreft påbegynt med minimal invasiv teknikk i 2022 (7). Andelen robotassisterte rektumreseksjoner har økt betydelig de siste årene, og var 46 % for endetarmskreft i 2022 (Figur 1A)

(5;11;12). Det er store forskjeller i bruk av robotassistert teknikk mellom helseforetakene. I 2022 ble over 80 % av rektumreseksjoner for endetarmskreft utført robotassistert i Helse Nord, mens omtrent 15 % av disse inngrepene ble utført robotassistert i Helse Midt-Norge (Figur 1B).



Figur 1. A. Andel rektumreseksjoner ved endetarmskreft som ble gjort robotassistert i Norge i perioden 2017–2022. **B.** Andel rektumreseksjoner for endetarmskreft gjort robotassistert i hele Norge og i de fire helseforetakene i 2022. Data er fra årsrapporter fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft (5;11;12).

Hvorfor er det viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen?

Oppdragsgiver ønsker en strategisk tilnærming for innføring og bruk av robotkirurgi-systemer i spesialisthelsetjenesten i Norge, som beskrevet i oppdragsteksten (13). Denne metodevurderingen skal benyttes som en del av kunnskapsgrunnlaget i dette arbeidet.

Per i dag er det innført mer enn 20 robotkirurgi-systemer i norske helseinstitusjoner, og flere helseforetak planlegger innkjøp i årene som kommer. Selv om robotkirurgi-systemer har vært i bruk i Norge siden 2004, har ikke klinisk effekt og kostnadseffektivitet blitt analysert for hverken rektumreseksjon eller andre indikasjoner i en norsk kontekst.

Robotkirurgi-systemene som er i bruk i Norge er forskjellige modeller av *da Vinci* roboter fra én produsent (Intuitive). Robotkirurgi-systemer er kostbare, og i tillegg til investeringskostnaden kommer kostnader til engangsutstyr, begrenset flergangsutstyr og serviceavtaler. Frem til nå har det ikke vært andre produsenter av robotkirurgi-systemer enn Intuitive i det norske markedet. Flere produsenter er nå i ferd med å lansere konkurrerende utstyr (for eksempel Medtronic med *HUGO-systemet*, CMR Surgical med *Versius-systemet*, Asensis Surgical med *Senhance-systemet*, Endoquest Robotics med *ELS-systemet*, og Distalmotion med *Dexter-systemet*). Det er forventet at både investeringskostnader og kostnader til service og forbruksmateriell vil falle som følge av konkurranse i markedet.

Det er en nasjonal og internasjonal trend at robotassistert kirurgi tas i bruk for stadig flere indikasjoner. Dette kan innebære at operasjonstiden på robot-kirurgi systemene i

økende grad må prioriteres både innenfor og mellom de ulike fagområdene. Det vil kunne påvirke antallet pasienter som får tilbud om operasjon med robotassistert rektumreseksjon ved endetarmskreft.

Mål og problemstilling

Formålet med denne metodevurderingen var å oppsummere forskning om klinisk effekt, og å vurdere helseøkonomiske aspekter ved robotassistert rektumreseksjon sammenlignet med laparoskopisk og åpen teknikk, hos pasienter med endetarmskreft. I tillegg beskriver vi kort hvordan robotassistert kirurgi er organisert ved tre norske sykehus.

Metode

Vi har utarbeidet en fullstendig metodevurdering i overenstemmelse med Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (14) og Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (15). I rapporten sammenlignet vi robot-assistert kirurgi med laparoskopi og åpen kirurgi. Følgende komponenter inngår:

- Vurdering av klinisk effekt
- Forenklet kostnadsanalyse av robotassistert, laparoskopisk og åpen rektumreseksjon
- Beskrivelse av organisering av robotassistert kirurgi ved tre norske sykehus

Avsnittene under beskriver metodikk for vurdering av klinisk effekt. Fremgangsmåte for det helseøkonomiske arbeidet beskrives i egne avsnitt.

Prosjektplan

Vi utarbeidet en prosjektplan før arbeidet med metodevurderingen startet (16). Arbeidet med metodevurderingen ble i all hovedsak gjennomført i henhold til prosjektplanen. Avvik fra prosjektplanen beskrives under. Prosjektet er også registrert i The International HTA Database (INAHTA) (17).

Vi fulgte de forhåndsdefinerte inklusjonskriteriene. Vi åpnet for å gjøre subanalyser i prosjektplanen, for eksempel basert på kjønn, kroppsmasseindeks (KMI) og tumorlokalisasjon, for å undersøke om enkelte pasientgrupper hadde mer eller mindre nytte av metoden en andre. Grunnlaget for å gjøre slike analyser var imidlertid svakt, så vi valgte å ikke gjøre det. For utfallet konvertering til åpen kirurgi, gjorde vi en sensitivitetanalyse. Vi gjorde også et enkelt tilleggssøk etter studier om hvordan robotassistert kirurgi påvirker kirurgers ergonomi, siden dette ble trukket fram som et viktig aspekt å vurdere, men som falt utenfor inklusjonskriteriene (søkeord: «robotic surgery» AND «ergonomic»; Database: PubMed).

Inklusjonskriterier

Vi hadde følgende inklusjonskriterier:

Populasjon	Personer med endetarmskreft operert med rektumreseksjon. Alle kreftstadier og tumorlokalisasjoner ble inkludert.
Intervensjon	Robotassistert laparoskopisk rektumreseksjon.

	Alle typer og versjoner av robotkirurgi-systemer ble inkludert.
Sammenligning	1. Tradisjonell laparoskopisk rektumreseksjon 2. Rektumreseksjon med åpen kirurgi (laparotomi)
Utfall	<u>Operasjonsrelaterte utfall:</u> Konvertering til åpen kirurgi, operasjonstid, komplikasjoner, reoperasjoner, lengde på sykehusopphold, reinnleggelser, postoperativ mortalitet og varig stomi. <u>Funksjonelle og pasientrapporterte utfall:</u> Urinfunksjon, tarmfunksjon, seksuell funksjon, smerter og livskvalitet. Vi inkluderte utfall målt med standardiserte og validerte metoder. <u>Onkologiske utfall:</u> Patologiske utfallsmål (kirurgiske snittflater og antall fjernede lymfeknuter), tilbakefall og overlevelse.
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier (RCTer) Ikke-randomiserte kontrollerte studier (ikke-RCTer)
Publikasjonsår	Ingen begrensning
Land/Kontekst	Alle
Språk	Norsk, svensk, dansk, engelsk

Vi gjennomgikk relevante systematiske oversikter som vi fant i søket for å skaffe oss oversikt over omfang av tilgjengelig forskning. Vi forventet å finne relativt få RCTer som tilfredstilte inklusjonskriteriene. I tillegg antok vi at vi ikke ville finne resultater for alle utfallene i RCTer. Ikke-RCTer undersøker gjerne større og mindre selekterte pasientpopulasjoner, slik at resultatene kan være mer representative for klinisk praksis. Vi inkluderte derfor også ikke-RCTer med kontrollgruppe. Da vi forventet å finne mange ikke-RCTer som tilfredstilte inklusjonskriteriene, planla vi av ressurs hensyn å begrense inklusjon av ikke-RCTer til studier av en viss størrelse. Etter å ha fått oversikt over omfanget av studier satte vi en grense for inklusjon på minst 200 pasienter i hver studiearm (for ikke-RCT).

Ekksklusjonskriterier

Flere studier sammenlignet resultater fra de første erfaringene med robotassisterte rektumreseksjoner med laparoskopisk og åpen teknikk. I disse studiene hadde kirurgene gjerne lang erfaring med laparoskopisk og åpen teknikk, og ingen eller svært begrenset erfaring med robotassistert teknikk. Vi ekskluderte slike studier for å sikre en mest mulig rettferdig sammenligning av de tre operasjonsmodalitetene. Dette valget innebar at vi ikke vurderte sikkerhetsaspekter ved *innføring* av robotassistert kirurgi, og at vi heller ikke sammenlignet læringskurver for de tre operasjonsmodalitetene.

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner:

- Studier av læringskurve eller studier som rapporterte de første erfaringene med robotassistert kirurgi
- Studier av transanal, total mesorektal eksisjon (TA-TME) da metoden ikke benyttes i Norge
- Simuleringsstudier og studier på dyr eller kadaver
- Kommentarer, konferansesammendrag, oversiktsartikler

- Ikke-RCTer med kritisk høy risiko for systematisk skjevhet, eller færre enn 200 pasienter i hver studiearm

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekar (IH) utarbeidet en søkestrategi i samarbeid med prosjektgruppen og utførte søkene (Vedlegg 2). Bibliotekar (Elisabet Hafstad) fagfellevurderte søkestrategien. Søket ble avsluttet i 18. april 2023 og inkluderte søk i følgende databaser:

- Ovid MEDLINE(R)
- Embase (Ovid)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)
- Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)
- International HTA database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)
- HTA-organisasjoners nettsider

Litteratursøket inneholdt relevante, kontrollerte emneord tilpasset de ulike databasene (f.eks. Medical Subject Headings), tekstord (ord i tittel og sammendrag), og avgrensninger som gjenspeilte inklusjonskriteriene. Søkeresultatet ble eksportert til EndNote. Dubletter ble identifisert og fjernet i EndNote. Deretter ble søkeresultatet eksportert til EPPI Reviewer.

Søk i andre kilder

Vi søkte også etter pågående metodevurderinger og primærstudier. Søket ble avsluttet i februar 2024, og inkluderte søk i følgende databaser:

- Clinicaltrials.gov (National Institutes of Health, US)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, WHO)

Vi gjennomgikk også referanselister fra aktuelle systematiske oversikter for om mulig å identifisere relevante publikasjoner som ikke ble fanget opp i søkene.

Utvelgelse av studier

Vi vurderte om referansene som ble funnet i litteratursøket tilfredsstilte inklusjonskriteriene våre. To prosjektmedarbeidere (parvis fordelt på HR, JVG, GS og CHH) gjorde uavhengige vurderinger (*screening*) av referansenes tittel og sammendrag. For å effektivisere utvelgelsesprosessen, brukte vi rangeringsalgoritmen *priority screening* i det elektroniske verktøyet EPPI Reviewer (12). Fremgangsmåten er beskrevet i Vedlegg 3.

Studiene vi vurderte som relevante ble innhentet i fulltekst. To prosjektmedarbeidere (parvis fordelt på HR, JVG, GS og CHH) gjorde uavhengige vurderinger av fulltekstene. Uenighet ble løst ved diskusjon eller konferering med en tredje prosjektmedarbeider.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene på utfallsnivå. For RCTer benyttet vi Cochranes Risk of Bias versjon 2 (ROB2) (18). For ikke-RCTer benyttet vi Cochranes Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) (19).

ROB2 er et verktøy for å vurdere risiko for systematisk skjevhet i RCTer. Verktøyet evaluerer fem områder av potensiell skjevhet: skjevhet som oppstår fra randomiseringsprosessen, skjevhet på grunn av avvik fra tiltenkte intervensjoner, skjevhet på grunn av manglende utfalldata, skjevhet i måling av utfallet, og skjevhet i valg av rapportert resultat.

ROBINS-I er et verktøy for å vurdere risiko for systematisk skjevhet i ikke-RCTer av intervensjoner. Verktøyet inneholder spørsmål som støtter vurderingen av risikoen for skjevhet knyttet til konfundering, seleksjon av deltakere, klassifisering av intervensjoner, avvik fra planlagte intervensjoner, frafall/manglende utfallsmålinger, måling av utfall og seleksjon av utfall som rapporteres. Dersom et utfall vurderes å ha kritisk høy risiko for skjevhet, anbefales det å utelate dette resultatet fra analysene.

I det første domenet i ROBINS-I vurderte vi om studiene hadde justert tilstrekkelig for viktige konfunderende faktorer, det vil si faktorer som *både* påvirker sannsynligheten for at deltakere får en bestemt intervensjon *og* selve utfallet. I samråd med de kliniske ekspertene, identifiserte vi syv konfunderende faktorer som vi anså som essensielle:

- Alder
- Kjønn
- Kroppsmasseindeks (KMI)
- Komorbiditet
- Tumorlokalisasjon
- Tumorstørrelse/tumorgrad/sykdomsstadie
- Type operasjon.

I tillegg var det også andre potensielle konfunderende faktorer. Vi noterte oss hvilke essensielle konfunderende faktorer studiene hadde justert for, og gjorde en total vurdering av risiko for konfundering for hvert utfall. Studier og utfall der det ikke var justert for konfunderende faktorer, ble vurdert å ha kritisk høy risiko for systematisk skjevhet og ble ikke inkludert i våre analyser, slik Cochrane anbefaler.

I det fjerde domenet i ROBINS-I skal man også vurdere tilleggsintervensjon av betydning. I samråd med de kliniske ekspertene, definerte vi neoadjuvant og adjuvant kjemoterapi som viktig.

To medarbeidere (HR og JVG/GS/CHH) gjorde uavhengige vurderinger av risiko for systematiske skjevheter. Uenighet om vurderingene ble løst ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

Uthenting av data

Én medarbeider (HR) hentet ut data fra de inkluderte studiene, og en annen (GS) kontrollerte dataene opp mot de aktuelle publikasjonene. Vi benyttet piloterte datauthentingsskjema for å hente ut relevante data.

Vi hentet ut følgende data fra de inkluderte studiene: bibliografiske data om publikasjonen, data om populasjon, intervensjoner og resultater for aktuelle utfall inkludert måletidspunkter. Vi kontaktet artikkelforfatterne fra ROLARR-studien for å avklare uklarheter knyttet til dataene om seksualfunksjon, og fikk tilsendt disse.

Analyser

Én medarbeider (HR) sammenstilte data for hvert utfall for sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon, og for sammenligningen av robotassistert og åpen rektumreseksjon, og en annen (GS) kontrollerte dataene opp mot de aktuelle publikasjonene. Vi gjorde separate analyser av RCTer og ikke-RCTer.

Effektestimat

For dikotome utfall, som for eksempel konvertering til åpen kirurgi, beregnet vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervall (KI). I tilfeller hvor enkeltstudier rapporterte justerte analyser som odds ratio (OR), benyttet vi disse effektestimatene.

For kontinuerlige utfall, som for eksempel operasjonstid (i minutter), benyttet vi gjennomsnittsforskjeller (MD, mean difference) med 95 % KI. I de inkluderte studiene ble kontinuerlige utfall presentert som gjennomsnitt og standardavvik (SD) og/eller median og interquartile range (IQR). Vi estimerte gjennomsnittsforskjeller fra medianverdier for å kunne sammenstille resultatene i metaanalyser. Vi benyttet en metode av Wan for dette formålet (20). Metoden tar utgangspunkt i at utfallene er normalfordelte, men har vist seg å gi akseptable estimer også for skjevfordelte data (21).

For kontinuerlige utfall målt med ulike målemetoder, beregnet vi standardiserte gjennomsnittsforskjeller (SMD, standardised mean difference) med 95 % KI. SMD tilsvare Hedges g, som ofte tolkes på følgende måte: liten effektstørrelse = 0,2, medium effektstørrelse = 0,5 og stor effektstørrelse = 0,8.

For ikke-RCTer som oppga både justerte og ujusterte effektestimater, benyttet vi kun de justerte estimatene. Ujusterte effektestimater ble vurdert å ha kritisk høy risiko for systematisk skjevhet, og ble ikke benyttet i analysene.

Metaanalyser

Vi sammenstilte resultater fra inkluderte studier i metaanalyser der vi vurderte det hensiktsmessig. Det vil si at studiene måtte være tilstrekkelig sammenlignbare med hensyn til studiedesign, populasjon, intervensjon, sammenlikning og utfall, til at en sammenstilling kunne gi meningsfull informasjon.

Vi benyttet *random effects*-modell i metaanalysene. Denne metoden bygger på en antagelse om at de observerte effektestimaterne varierer mellom studier som følge av reelle forskjeller i effekt. Denne variasjonen kan forklares av forskjeller i for eksempel populasjon, intervensjoner, kirurgens erfaring/ferdigheter og utfallsmål. Modellen antar at de observerte effektene i en studie er normalfordelte, og at vi måler en gjennomsnittseffekt. Vanligvis gir dette noe bredere konfidensintervaller sammenlignet med *fixed effect*-modellen, som antar at det finnes én sann effektstørrelse for alle studiene.

Vi beregnet RR (95 % KI) i metaanalysene hvis mulig. Dersom minst én av de inkluderte studiene presenterte effektestimater som justert OR (95 % KI), benyttet vi invers varians-metoden og presenterte samlet effektestimater som OR (95 % KI). Analysene ble presentert som *forest plots* og med et samlet effektestimater.

Vi vurderte mulige kilder til heterogenitet i resultatene av metaanalysene ved å inspirere konfidensintervall, beregne I^2 og Chi^2 .

Alle analyser ble utført i programvaren Review Manager 5.4 (22).

Deskriptive analyser

Vi rapporterte resultater fra inkluderte studier selv om effektestimaterne ikke inngikk i metaanalyser. Resultatene er enten presentert i *forest plots* på samme måte som metaanalysene, eller beskrevet i tekst.

Vurdering av tillit til resultatene

Med vurdering av tillit til resultatene, mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av intervensjonene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen brukte vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (23) og det digitale verktøyet GRADEpro (24). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, moderat, lav og svært lav. Kategoriene defineres slik:

- | | | |
|----------------|------|--|
| Høy tillit | ⊕⊕⊕⊕ | Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. |
| Moderat tillit | ⊕⊕⊕○ | Vi har moderat tillit til effektestimater: dvs. effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effek- |

ten, men det kan også være vesentlig ulikt den sanne effekten. Vi bruker uttrykket **trolig** for å beskrive vår tillit til resultatet.

- Lav tillit ⊕⊕○○ Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket **muligens** for å beskrive vår tillit til resultatet.
- Svært lav tillit ⊕○○○ Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket uklart/usikkert for å beskrive vår tillit til resultatet.

Vi brukte studiedesign som utgangspunkt, og vurderte så fem kriterier for å komme fram til grad av tillit til dokumentasjonen: risiko for systematiske skjevheter (*risk of bias*), grad av konsistens/overensstemmelse mellom resultatene (*consistency*), sparsomme data/presisjon av data (*precision*), direktehet (*directness*) og formidlingskjevhet (*publication bias*).

Siden vi undersøkte svært mange kliniske utfall, begrenset vi vurdering av tillit til resultatene til et utvalg av utfallene, slik Cochrane anbefaler (25). Vi valgte utfall som fagekspertene anså som klinisk viktige, og sørget for å vurdere utfall som dekket flere aspekter av tiltakene, slik at vi fikk med både kort- og langtidsresultater inkludert pasientrapporterte utfall:

- Konvertering til åpen kirurgi
- Operasjonstid
- 30-dagers komplikasjoner
- Reoperasjoner
- Liggetid i sykehus
- Korttidsmortalitet
- Blærefunksjon
- Seksuell funksjon
- Reseksjonsmargin (sirkumferensiell, CRM)
- Total overlevelse

To medarbeidere vurderte tilliten til resultatene (HR og JVG/GS).

Organisering av robotassistert kirurgi

Vi innhentet informasjon om organisering av robotassistert kirurgi fra fagekspertene for de tre metodevurderingene av rektumreseksjon, prostatektomi og hysterektomi. I tillegg fikk vi nyttig informasjon fra Lars Martin Rekkedal, avdelingssjef ved kirurgisk avdeling Sykehuset Innlandet Hamar, og Stig Müller, avdelingsleder ved Urologisk avdeling og leder av styringsgruppen for robotkirurgi ved Akershus universitetssykehus (Ahus). Rekkedal og Müller representerer sykehus som har hatt særlig fokus på organisering av robotkirurgi.

Involvering av fagekspertter, brukere og andre interessenter

Kliniske fagekspertter

Kliniske fagekspertter ble rekruttert fra de regionale helseforetakene i henhold til etablerte rutiner for metodevurderinger for Nye metoder. Vi hadde felles innledende møter med de kliniske ekspertene for de tre metodevurderingene av rektumreseksjon, prostatektomi og hysterektomi i desember 2022. Det var da rekruttert tre fagekspertter til prosjektet om rektumreseksjon. Formelt oppstartsmøte ble holdt i februar 2023, da alle de seks kliniske ekspertene var rekruttert og alle regionale helseforetak representert. Vi gjennomførte møter med de kliniske ekspertene for presentasjon og diskusjon av foreløpige resultater, for presentasjon og diskusjon av endelige resultater og for diskusjon av rapportutkast. De kliniske ekspertene ga viktige innspill til prosjektplan og rapport, de svarte på spørsmål og har bidratt med nødvendige avklaringer underveis i prosjektet.

Brukerrepresentanter

Vi forsøkte å rekruttere brukerrepresentanter til prosjektet i henhold til våre rutiner. Det ble gjort flere forsøk på å rekruttere, men det viste seg å være vanskelig å finne aktuelle kandidater, så vi endte med å ikke ha med brukere i dette prosjektet.

Andre interessenter

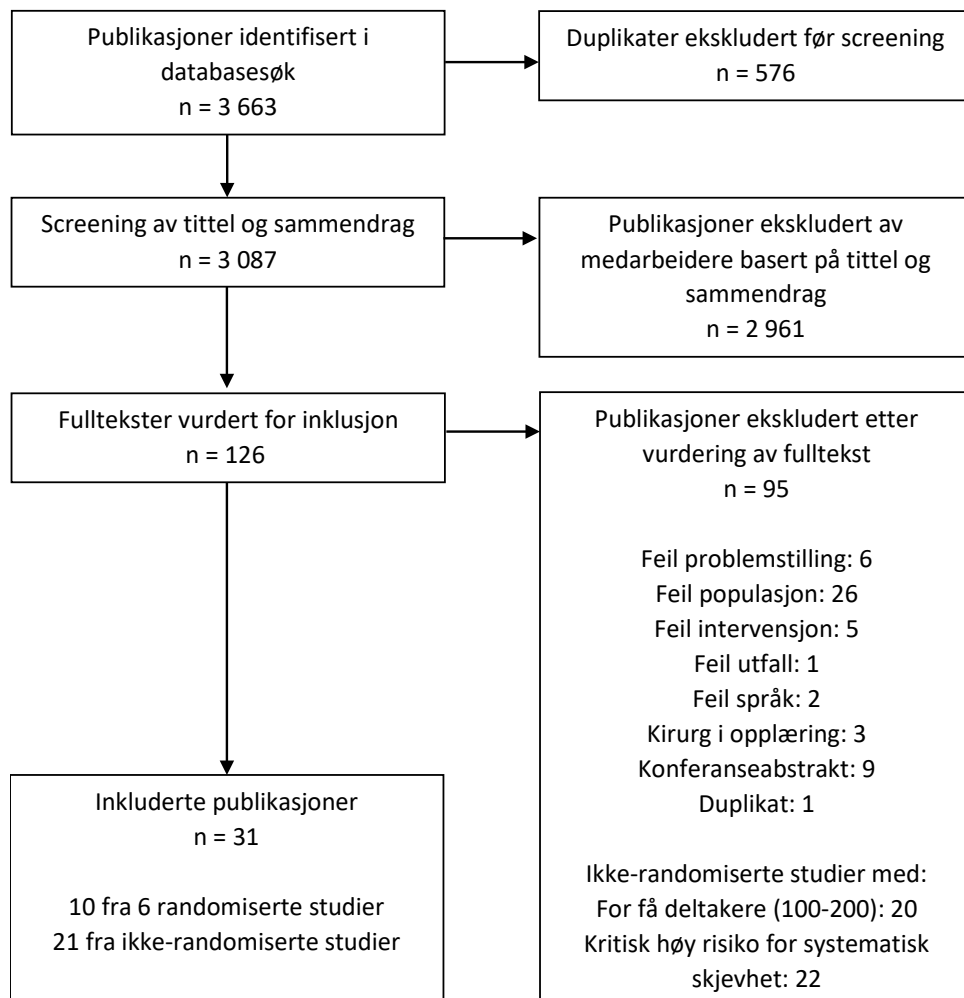
Vi hadde kontakt med produsenter av robotkirurgi-systemer underveis i arbeidet (Intuitive, Medtronic, CMR Surgical). Vi kontaktet firmaene ved behov, og fikk tilsendt diverse informasjonsmateriell og henvisninger til forskningsartikler. Tidlig i prosjektet kontaktet vi også Melanor, bransjeorganisasjon for bedrifter som utvikler og leverer (blant annet) medisinsk utstyr, for å informere om det pågående prosjektet slik at dette kunne viderefremmes til aktuelle interessenter. Vi hadde også kontakt med Helse Sør-Øst og innkjøpsavdelingen ved Oslo universitetssykehus, for å få informasjon om anskaffelsesprosesser og informasjon knyttet til det helseøkonomiske arbeidet.

Resultater

Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier

Flytskjema for utvelgelse av studier er vist i Figur 2. Vi identifiserte 3 087 unike referanser i databasesøkene og ekskluderte 2 961 publikasjoner basert på tittel og sammendrag. Potensielt relevante publikasjoner fra ikke-RCTer med færre enn 100 deltakere ble også ekskludert ved screening av tittel og sammendrag. Vi innhentet 126 publikasjoner i fulltekst og vurderte disse for inklusjon. Den vanligste grunnen til eksklusjon ved fulltekstvurdering var feil populasjon (26 studier). Det gjaldt i hovedsak studier av pasienter med kolorektalkreft som ikke rapporterte separate resultater for pasienter med endearmskreft. I tillegg ekskluderte vi 22 studier som vi vurderte til å ha kritisk høy risiko for systematisk skjevhet og 20 ikke-RCTer med bare 100–200 deltakere i én eller flere studiearmene. Referanser som ble ekskludert etter vurdering av fulltekst er listet opp i Vedlegg 8 (sortert etter eksklusjonsårsak).

Vi inkluderte til sammen ti publikasjoner fra seks RCTer og 21 publikasjoner fra ikke-RCTer. Alle de seks RCTene sammenlignet robotassistert kirurgi med laparoskopisk kirurgi. Ikke-RCTene sammenlignet robotassistert kirurgi med laparoskopisk kirurgi (n = 16), både laparoskopisk og åpen kirurgi (n = 4) eller bare åpen kirurgi (n = 1).



Figur 2. Flyttdiagram med utvelgelse av studier.

Beskrivelse av de inkluderte studiene

Robotassistert versus laparoskopisk rektumreseksjon – randomiserte studier

Vi inkluderte til sammen ti publikasjoner fra seks RCTer (Tabell 1). Alle sammenlignet robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon. Fem av publikasjonene var fra ROLARR-studien (Robotic vs. Laparoscopic Resection for Rectal Cancer), en internasjonal multisenterstudie fra 29 sykehus i ti land med til sammen 471 inkluderte pasienter. Hovedresultatene var publisert av Jayne og medarbeidere i 2017 (26) og 2019 (27). Corrigan 2018 (28) publiserte nye analyser av det primære endepunktet i ROLARR-studien, som var konvertering til åpen kirurgi. Kirurgenes erfaring viste seg å være ubalansert mellom gruppene ved at de hadde mer erfaring med laparoskopi enn med robotassistert kirurgi. Corrigan 2018 gjorde analyser som justerte for dette. Tolstrup 2017 (29) var en understudie av ROLARR-studien, hvor bare pasientene inkludert ved Aarhus universitetssykehus var med i analysene. I denne studien undersøkte de bruk av smertestillende medikamenter og postoperativ smerte hos 51 pasienter. Bolton 2021 (30) var også en understudie av ROLARR-studien. I denne studien ble tarmfunksjon undersøkt hos 132 pasienter som hadde bevart tarmkontinuitet etter operasjonen. De undersøkte faktorer som hadde sammenheng med dårlig tarmfunksjon. De benyttet

seg ikke direkte av det randomiserte studiedesignet, men operasjonsmodalitet var én av faktorene som ble undersøkt. To av de inkluderte studiene var fra Kina. Feng 2022-II (31) var den største studien og inkluderte 1 171 pasienter. Dette var en multisenterstudie fra 11 sykehus i 8 provinser i Kina. Feng 2022-I (32) var en singelsenterstudie av 347 pasienter som ble påbegynt før Feng 2022-II. Studiene av Feng undersøkte mange av de samme utfallene. De tre øvrige studiene var fra Sør-Korea. Baik 2008 (33) omtales som en pilotstudie og inkluderte 36 pasienter som alle ble operert av én kirurg (33). Kim 2018 (34) var en singelsenterstudie fra Sør-Korea med 139 pasienter. Park 2021 (35) var en multisenterstudie fra Sør-Korea med 295 pasienter.

Alle studiene inkluderte pasienter med endetarmskreft uten metastatisk sykdom (sykdomsstadium I–III). Med unntak av Baik 2008, oppga alle studiene å omhandle pasienter med adenokarsinom i rektum. I alle studiene ble de kirurgiske prinsippene med total eller partiell mesorektal eksisjon benyttet. Feng 2022-I undersøkte kun svulster i nedre del av rektum (5 cm og lavere fra anus), mens i ROLARR-studien ble tumorer lokalisert 15 cm og lavere fra anus inkludert. Feng 2022-II, Kim 2018 og Park 2021 undersøkte svulster lokalisert ni–ti cm og lavere fra anus. I Feng 2022-I ble alle pasientene operert med abdominoperineal reseksjon (APR), som innebar at de fikk permanent stomi. I de øvrige studiene ble størstedelen av pasientene operert med sfinkterbevarende kirurgi (se flere detaljer i Vedlegg 4).

Alle studiene rapporterte intra- og postoperative resultater. Feng 2022-I, ROLARR, Kim 2018 og Park 2023 undersøkte i tillegg pasientrapporterte utfall 6–24 måneder etter inngrepet. Feng 2022-I og ROLARR-studien rapporterte tilbakefall og overlevelse 3 år etter inngrepet.

I alle RCTene var det satt et minstekrav for antall gjennomførte inngrep med robotkirurgi og/eller laparoskopi for kirurgene som deltok i studien. Krav for hver studie er beskrevet i Vedlegg 4.

Tabell 1. Inkluderte RCTer som sammenlignet robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon ved endetarmskreft (n = 6)

Studie (ref)	Land Setting	Populasjon Operasjon	Studieperiode	Antall R + L	Utfall
Baik 2008 (33)	Korea Singelsenter	Endetarmskreft Stadium I–III TME	2006–2007	18 + 18	Op.rel.* RM/LK
Feng I 2022 (32)	Kina Singelsenter	Adenokarsinom (≤5 cm fra anus), T1–3 APR	2013–2016	174 + 173	Op.rel.* Blæref., seksualf. RM/LK Tilbakefall/overlevelse
Feng II 2022 (31)	Kina Multisenter (11 sykehus)	Adenokarsinom i midtre og nedre (≤10 cm fra anus) rektum, T1–3 LAR, APR, Hartmann	2016–2020	586 + 585	Op.rel.* RM/LK
ROLARR (26-30)	UK, Italia, Danmark, USA, Finland, Sør-Korea, Tyskland, Frankrike, Australia, Singapore Multisenter**	Adenokarsinom i rektum (≤15 cm fra anus) T1–4 LAR, HAR, APR	2011–2014	237 + 234	Op.rel.* Blæref., seksualf., QOL RM/LK Tilbakefall/overlevelse
Kim 2018 (34)	Sør-Korea Singelsenter	Aadenokarsinom (≤9 cm fra anus), T1–3 LAR, APR, Hartmann	2012–2015	73 + 66	Op.rel.* QOL RM/LK
Park 2023 (35)	Korea Multisenter (3 sykehus)	Adenokarsinom (≤10 cm fra anus), T1–4a LAR, APR	2011–2016	151 + 144	Op.rel.* Blæref., seksualf., QOL RM/LK

*Operasjonsrelaterte utfall inkluderer en eller flere av følgende utfall: Konvertering til åpen kirurgi, operasjonstid, komplikasjoner, reoperasjoner, liggetid på sykehus, reinnleggelser, korttidsmortalitet.

**29 sykehus

Forkortelser: R, robot; L, laparoskopi; TME, total mesorektal eksisjon; Op.rel., operasjonsrelaterte; RM, reseksjonsmarginer; LK, lymfeknuter; APR, abdominoperineal reseksjon (rektumamputasjon); blæref., blærefunksjon; seksualf., seksualfunksjon; LAR, lav fremre reseksjon; HAR, høy fremre reseksjon; QOL, helse-relatert livskvalitet.

Robotassistert versus laparoskopisk rektumreseksjon – ikke-randomiserte studier

Vi inkluderte 20 publikasjoner fra ikke-RCTer som sammenlignet robotassistert og laparoskopisk kirurgi (Tabell 1). To publikasjoner var fra en multisenter kohortstudie i Nederland (Burghgraef 2022-I og II), og to publikasjoner var fra retrospektive studier

(Kim 2017 og Ye 2020). De øvrige publikasjonene var retrospektive analyser fra registerstudier, de fleste fra nasjonale registre. I 12 publikasjoner hadde forskerne hentet ut et utvalg av pasienter fra registrene og benyttet propensity-score analyser for å justere for risiko for konfunderende faktorer. De øvrige studiene hadde benyttet multiplere regresjonsanalyse for justering. Antall inkluderte pasienter varierte fra 448 til 9 554.

Åtte av publikasjonene var fra registeret National Cancer Database (NCDB, USA). Studiene var utført i tidsperioden 2010–2019. Tre av studiene (Hyde 2019, Speicher 2015, Sun 2016), inkluderte alle tumorstadier (T1–4). Kethman 2022 inkluderte pasienter med svulster i tidlig stadium (T1–2), mens fire studier inkluderte pasienter med lokal-avanserte svulster (Emile 2023, Hopkins 2020, Horsey 2022, Sujatha-Bashkar 2017). Pasientutvalget fra disse studiene var dermed dels overlappende. Siden studiene fra NCDB rapporterte ulike utfallsmål, valgte vi å inkludere alle publikasjonene. For å unngå at resultater fra samme pasientutvalg ble tatt med flere ganger i samme meta-analyse, valgte vi å presentere resultater for hvert enkelt utfall etter følgende prinsip (i prioritert rekkefølge): i) studien med lavest risiko for systematisk skjevhet, ii) studien som inkluderte svulster i alle stadier (T1–4), iii) studien som inkluderte flest pasienter.

I ikke-RCTene ble korttidsresultater hyppigst rapportert. Ingen evaluerte pasientrapporterte utfall som for eksempel seksualfunksjon og livskvalitet. Resultater for tilbakefall og overlevelse etter tre–fem år ble rapportert av enkelte av studiene. Noen av studiene justerte for kirurgens eller sykehusets erfaring med robotassistert kirurgi, men de fleste gjorde ikke rede for dette. To av studiene oppga å være finansiert av produsent av robotkirurgisystemer (Pinar 2018, Matsuyama 2021).

Tabell 2. Inkluderte ikke-RCTer som sammenlignet robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon ved endetarmskreft.

Studie (ref)	Studiedesign Land	Populasjon Operasjon	Studieperiode	Antall R + L Analyse	Utfall*
Ackerman 2018 (36)	Register (PHD) USA	Endetarmskreft, alle stadier LAR m.fl.	2012–2014	533 + 533 PSM	Op.rel.**
Burghgraef 2022-I (37)	Kohort (elleve senter) Nederland	Endetarmskreft, alle stadier LAR	2015–2017	205 + 252 MR	Tilbakefall, overlevelse
Burghgraef 2022-II (38)	Kohort (syv sykehus) Nederland	Endetarmskreft, alle stadier TME	2015–2017	315 + 315 PSM	Op.rel.** RM/LK
Cho 2015 (39)	Register (YCCD) Korea	Endetarmskreft stadium I–III TME	2007–2011	278 + 278 PSM	Op.rel.** RM/LK Tilbakefall, overlevelse
Crippa (40) 2020	Register (Mayo Clinic – 3 senter) USA	Adenokarsinom, stadium I–III LAR, APR	2005–2018	317 + 283 MR	Op.rel.**

Studie (ref)	Studiedesign Land	Populasjon Operasjon	Studieperiode	Antall R + L Analyse	Utfall*
Crippa 2021 (41)	Register (Mayo Clinic – 3 senter) USA	Adenokarsinom, stadium I-III LAR, APR	2005–2018	317 + 283 MR	Op.rel.**
Emile 2023 (42)	Register (NCDB) USA	T4-svulster, ikke metastaser LAR, APR m.fl.	2010–2019	235 + 235 PSM	Op.rel.** RM/LK Overlevelse
Hopkins 2020 (43)	Register (NCDB) USA	Lokalavansert endetarmskreft LAR, APR m.fl.	2010–2014	2 427 + 5 144 PSM	Op.rel.** Overlevelse
Horsey 2022 (44)	Register (NCDB) USA	Adenokarsinom, alder ≥65 år, klinisk stadium I-III LAR, APR	2010–2016	1 891 + 1 891 PSM	Op.rel.** RM Overlevelse
Hyde 2019 (45)	Register (NCDB) USA	Ikke-metastatisk endetarmskreft LAR	2010–2015	4 777 + 4 777 PSM	Op.rel.** RM/LK
Kethman 2022 (46)	Register (NCDB) USA	Adenokarsinom i tidlig stadium (T1–2) Prosedyre ikke oppgitt	2010–2015	487 + 1 239 PSM	Op.rel.** Overlevelse
Kim 2017 (47)	Retrospektiv (singelsenter) Korea	Adenokarsinom, alle stadier TME	2007–2014	224 + 224 PSM	Op.rel.** RM/LK Overlevelse
Matsuyama 2021 (48)	Register (JNCD) Japan	Adenokarsinom, alle stadier LAR	2018–2019	2 843 + 2 843 PSM	Op.rel.**
Myrseth 2022 (49)	Register (NOR-GAST og NCCR) Norge	Adenokarsinom, alle stadier LAR, APR, Hartmann	2014–2018	375 + 909 MR	Op.rel.**
Pinar 2018 (50)	Register (DCCG) Danmark	Endetarmskreft, alle stadier Ikke spesifisert	2010–2015	449 + 2 757 MR	Overlevelse
Speicher 2015 (51)	Register (NCDB) USA og Puerto Rico	Ikke-metastatisk endetarmskreft LAR	2010–2011	956 + 1 912 PSM	Op.rel.** RM/LK
Sujatha-Bashkar 2017 (52)	Register (NCDB) USA	Lokalavansert adenokarsinom LAR, APR m.fl.	2010–2014	905 + 2 009 MR	Op.rel.** RM
Sun 2016 (53)	Register (NCDB) USA	Ikke-metastatisk adenokarsinom LAR	2010–2012	1 217 + 4 700 MR	Op.rel.** RM/LK Overlevelse
Ye 2020 (54)	Retrospektiv (singelsenter) Kina	Lokalavansert endetarmskreft Dixons og Miles prosedyre	2015–2019	293 + 293 PSM	Op.rel.**

Studie (ref)	Studiedesign Land	Populasjon Operasjon	Studieperiode	Antall R + L Analyse	Utfall*
Zhang 2021 (55)	Register (ACS-NSQIP) USA	Endetarmskreft, alle stadier APR	2016–2019	452 + 474 MR	Op.rel.** RM/LK

* Utfall listet opp i tabellen er kun utfall som var relevante for vår problemstilling og som ikke hadde kritisk høy risiko for systematisk skjevhet, for eksempel fordi dataene var ujusterte.

** Operasjonsrelaterte utfall inkluderer ett eller flere av følgende utfall: Konvertering til åpen kirurgi, operasjonstid, komplikasjoner, reoperasjoner, liggetid på sykehus, reinnleggelser, korttidsmortalitet.

Forkortelser: R, robot; L, laparoskopi; PHD, Premier Healthcare Data; LAR, lav fremre reseksjon; PSM, propensity score matching; op.rel., operasjonsrelaterte; MR, multippel regresjonsanalyse; TME, total mesorektal eksisjon; RM, reseksjonsmarginer; LK, lymfeknuter; YCCD, Yonsei Colorectal Cancer Database; APR, abdominoperineal reseksjon (rektumamputasjon); NCDB, National Cancer Database; JNCD, Japanese National Clinical Database; NORGAST, Norwegian Registry for Gastrointestinal Surgery; NCCR, Norwegian Colorectal Cancer Database; DCCG, The Danish Colorectal Cancer Group; ACS-NSQIP, American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program.

Robotkirurgi versus åpen rektumreseksjon

Vi identifiserte ingen RCTer som sammenlignet robotassistert kirurgi med åpen kirurgi ved endetarmskreft. Vi identifiserte fem ikke-RCTer med denne problemstillingen (Tabell 3). Alle disse var fra samme register (National Cancer Database, USA). Alle bortsett fra Chapman 2020, sammenlignet robotassistert med både laparoskopi og åpen rektumreseksjon. Studiene fra denne databasen var overlappende i tid; alle pasientene var operert i perioden 2010–2016. Pasientutvalgene var også dels overlappende. Hyde 2019 og Chapman 2019 inkluderte pasienter med alle tumorstadier og var dermed overlappende med de øvrige studiene. Siden studiene rapporterte ulike utfallsmål, valgte vi å inkludere alle publikasjonene. For hvert utfall sjekket vi hvilke inkluderte studier som hadde overlapp i pasientutvalg, og ved overlapp hentet vi ut effektestimater etter følgende prinsipp: i) studier med lavest risiko for systematisk skjevhet, ii) studier som inkluderte svulster i alle stadier (T1–T4) og iii) studier som inkluderte flest pasienter.

Antall studiedeltakere varierte fra 2 147 til 9 554. Fire av studiene var propensity-matched, mens én benyttet regresjonsanalyser for å justere for konfunderende faktorer. Studiene rapporterte enkelte operasjonsrelaterte utfall, reseksjonsmarginer og antall fjernede lymfeknuter. Ingen rapporterte resultater for enkeltkomplikasjoner eller pasientrapporterte utfall som for eksempel urinfunksjon, seksualfunksjon og livskvalitet. Fire studier rapporterte total overlevelse ved fem år.

Tabell 3. Inkluderte studier som sammenlignet robotassistert og åpen kirurgi

Forfatter År	Studie-design Land	Populasjon Operasjonstype	Studieperiode	Antall R + Å Analyse	Utfall*
Chapman 2020 (56)	Register (NCDB)	Ikke-metastatisk adenokarsinom (T1–4, N0–1, M0)	2010–2015	3994 + 3994	Op.rel.** RM/LK

Forfatter År	Studie-de- sign Land	Populasjon Operasjonstype	Studie- periode	Antall R + Å Analyse	Utfall*
	USA og Puerto Rico	LAR		PSM	Overle- velse
Horsey 2022 (44)	Register (NCDB) USA	Adenokarsinom, alder ≥65 år, klinisk stadium I–III LAR, APR	2010– 2016	1891 + 1891 PSM	Op.rel.** RM Overle- velse
Hyde 2019 (45)	Retrospektiv (NCDB) USA	Ikke-metastatisk endetarms- kreft LAR	2010– 2015	4 777 + 4 777 PSM	Op.rel.** RM
Kethman 2022 (46)	Register (NCDB) USA	Adenokarsinom i tidlig stadium (T1–2, NO, MO) Ikke spesifisert	2010– 2015	487 + 1 660 PSM	Op.rel.** Overle- velse
Sujatha- Bashkar 2017 (52)	Register (NCDB) USA	Lokalavansert adenokarsinom LAR, APR m.fl.	2010– 2014	905 + 3 399 MR	Op.rel.** RM Overle- velse

* Utfall listet opp i tabellen er kun utfall som var relevante for vår problemstilling og som ikke hadde kritisk høy risiko for systematisk skjevhet, for eksempel fordi dataene var ujusterte.

**Operasjonsrelaterte utfall inkluderer ett eller flere av følgende utfall: Operasjonstid, komplikasjoner, reoperasjoner, liggetid på sykehus, reinnleggelser, korttidsmortalitet.

Forkortelser: R, robot; Å, åpen; NCDB, National Cancer Database; LAR, lav fremre reseksjon; PSM, propensity score matched; op.rel., operasjonsrelaterte; RM, reseksjonsmarginer; LK, lymfeknuter; APR, abdominoperineal reseksjon (rektumamputasjon); MR, multippel regresjonsanalyse.

Pågående studier

Vi gjennomgikk 242 studier som ble identifisert i søket vårt etter pågående studier. Av disse, fant vi 16 studier som tilfredstilte våre inklusjonskriterier (Vedlegg 5). Blant disse var en multisenter RCT fra Kina som skal sammenligne robotassistert og laparoskopisk kirurgi. Studien planlegger å inkludere 1 021 pasienter innen 2028, og vil rapportere operasjonsrelaterte data samt langtidsoverlevelse. Studien kan rapportere tre-års overlevelsedata tidligst i 2031. Blant de øvrige studiene var det ingen større RCTer. Flere av de registrerte studiene antas å ikke være gjennomført eller publisert.

Risiko for systematisk skjevhet i de inkluderte studiene




Risiko for systematisk skjevhet i randomiserte studier

Vi benyttet Cochranes Risk of Bias verktøy (ROB2) for vurdering av systematisk skjevhet i RCTene (18). Vurderingene ble gjort på utfallsnivå og var de samme for flere utfall (Figur 3). Feng 2022-I, Feng 2022-II, ROLARR og Park 2021 hadde samlet sett lav risiko for systematisk skjevhet for alle utfall med unntak av pasientrapporterte data. De pasientrapporterte dataene hadde risiko for systematisk skjevhet grunnet lav svarprosent (Feng 2022-I og ROLARR) eller manglende informasjon om svarprosent (Park 2021). Pasient og behandlere var kjent med hvilken operasjonsmetode som ble brukt i alle

studiene. Blinding er vanskelig å gjennomføre i kirurgiske studier, og manglende blinding kan føre til risiko for systematisk skjevhet. Det var imidlertid få pasienter som ikke fikk intervensjonen som de var randomisert til i Feng 2022-I, Feng 2022-II, ROLARR og Park 2021, og årsakene som ble oppgitt virket plausible. Vi vurderte derfor at kjennskap til behandlingsgruppe (robotassistert eller laparoskopisk kirurgi) trolig ikke førte til systematisk skjevhet som følge av avvik fra planlagt intervensjon (domene 2). Kjennskap til behandlingsgruppe påvirket trolig heller ikke måling av operasjonsrelaterte utfall, residiv og dødelighet, fordi disse utfallene i hovedsak var basert på objektive vurderinger (domene 4). Forfatterne oppga at behandlingsmodalitet var skjult for patologene i fire av studiene (Baik 2018, Feng 2022-II, ROLARR, Kim 2018). Vi vurderte imidlertid at det ikke var vesentlig risiko for systematisk skjevhet, selv om patologene muligens var kjent med hvilken operasjonsmodalitet som var benyttet. Subjektive data, som for eksempel pasientrapporterte utfall som blærefunksjon og seksualfunksjon, er generelt mer utsatt for systematisk skjevhet da utfallene kan være preget av pasientens, behandlerens, eller den som måler/registrerer informasjon sine preferanser. Vi vurderte det imidlertid som lite sannsynlig at kjennskap til hvilket kirurgisk utstyr som var brukt under operasjonen hadde en vesentlig påvirkning på hvordan pasientene rapporterte subjektive utfall. Samlet risiko for systematisk skjevhet for utfall fra Baik 2018 og Kim 2018 var høy eller moderat. I begge disse studiene var det en god del pasienter som ikke fikk operasjonsmetoden de ble allokert til, og hovedgrunnen som ble oppgitt var at pasientene ønsket behandling i den andre behandlingsgruppen. Kim 2018 opplyste at det innebar høyere kostnader for pasientene å bli operert med robotassistert kirurgi. I denne studien ønsket for eksempel 13 pasienter allokert til robotassistert kirurgi heller laparoskopi, mens bare én pasient allokert til laparoskopi ønsket robotassistert kirurgi. Studien av Baik 2018 var ikke registrert i studiedatabase før studiesstart, og det var heller ingen publisert protokoll, så det kan være risiko for selektiv rapportering.

Studie	Utfall vurdert	Domene 1-5: Risiko for systematisk skjevhet pga:	Samlet risiko
--------	----------------	--	---------------

		Randomiserings- prosessen	Avvik fra planlagt intervensjon	Manglende data	Måling av utfall	Selektiv rapporte- ring	
Baik 2008	Op.rel.*, RM, LK						
Feng 2022-I	Op.rel.*, RM, LK, BF, ONK						
	SF						
Feng 2022-II	Op.rel.*, RM, LK						
ROLARR	Op.rel.*, RM, LK, QOL						
	BF, SF, ONK						
Kim 2018	Op.rel.*, RM						
	Smerte						
	QOL						
Park 2023	Op.rel.*, RM, LK						
	BF, SF, QOL						

	Lav risiko
	Middels risiko (<i>some concerns</i>)
	Høy risiko

Figur 3. Risiko for systematisk skjevhet i de randomiserte studiene.

Samlet vurdering av risiko for skjevhet ble vurdert som lav dersom alle enkeltdomenene ble vurdert å ha lav risiko, middels dersom ett enkeltdomene ble vurdert å ha middels risiko, og høy dersom minst to enkeltdomener ble vurdert å ha middels risiko, eller minst ett enkeltdomene ble vurdert å ha høy risiko.

*Operasjonsrelaterte utfall inkluderer ett eller flere av følgende utfall: Konvertering til åpen kirurgi, operasjonstid, komplikasjoner, reoperasjoner, liggetid i sykehus, reinnleg-
gelsler, korttidsmortalitet.

Forkortelser: Op.rel., operasjonsrelaterte utfall; RM, reseksjonsmarginer; LK, lymfeknuter; ONK, onkologiske utfall (tilbakefall, langtidsoverlevelse); SF, seksualfunksjon; BF, blære-
funksjon; QOL, livskvalitet.

Risiko for systematisk skjevhet i ikke-randomiserte studier

For vurdering av ikke-RCTene benyttet vi verktøyet ROBINS-I fra Cochrane (19). Risiko for systematisk skjevhet var først og fremst knyttet til konfundering som følge av sannsynlig seleksjon av pasienter til operasjonsmodalitet. Studiene hadde i varierende grad kontrollert for konfunderende faktorer, og rest-konfundering var sannsynlig i alle studiene. For hvert utfall noterte vi hvilke essensielle konfunderende faktorer som var justert for, og gjorde en total vurdering av risiko for konfundering. Vi vurderte studiene som hadde kontrollert godt for konfunderende faktorer til å ha moderat risiko for systematisk skjevhet, og studier som ikke hadde kontrollert fullt så godt for konfunderende faktorer, til å ha høy risiko (Figur 4). Utfall som er ujusterte blir i henhold til ROBINS-I vurdert å ha kritisk høy risiko for systematisk skjevhet, og anbefales ikke å ta med i analysene. Et eksempel på det er resultater som rapporteres i tabeller basert på

operasjonsmodalitet, før det er gjort propensity-matching eller regresjonsanalyser. Slike utfall er ikke vist i Figur 4 da de ikke ble inkludert i våre analyser.

Studie	Utfall vurdert	Domene 1-7: Risiko for skjevhet pga:						Samlet risiko for skjevhet
		Konfundring	Seleksjon av deltakere	Klassifisering av intervensjon	Avvik fra planlagt intervensjon	Manglende data	Måling av utfall	
Ackerman 2018	Op.rel.*							
Burghgraef 2022-I	ONK							
Burghgraef 2022-II	Op.rel.*, RM							
Cho 2015	Op.rel.*, LK, ONK							
Chapman 2019	Op.rel.*, RM							
Crippa 2020	Op.rel.*							
Crippa 2021	Op.rel.*							
Emile 2023	Op.rel.*, RM, ONK							
Hopkins 2020	Op.rel.*, ONK							
Horsey 2022	Op.rel.*, RM							
Hyde 2019	Op.rel.*, RM							
Kethman 2022	Op.rel.*, ONK							
Kim 2017	Op.rel.*, RM, LK							
Matsuyama 2021	Op.rel.*							
Myrseth 2022	Op.rel.*							
Pinar 2018	Op.rel.*, RM, ONK							
Speicher 2015	Op.rel.*, RM							
Sujatha-Bashkar 2017	Op.rel.*							
Sun 2016	Op.rel.*, RM							
Ye 2020	Op.rel.*, RM, LK							
Zhang 2021	Op.rel.*, RM							



Figur 4. Risiko for systematisk skjevhet i ikke-randomiserte studier. Studier og utfall med kritisk risiko for systematisk skjevhet er ikke vist her, da de ikke ble inkludert i våre analyser. Samlet vurdering av risiko for systematisk skjevhet ble gjort i henhold til retningslinjene for ROBINS-I (19):

Lav risiko: Lav risiko for skjevhet i alle domener.

Middels risiko: Lav eller middels risiko i alle enkeltdomener.

Høy risiko: Høy risiko for skjevhet i minst ett enkeltdomene.

Kritisk høy risiko: Kritisk høy risiko i minst ett enkeltdomene.

Ingen informasjon: Det mangler informasjon for å vurdere ett eller flere enkeltdomener, og de øvrige domeneene har ikke høy eller kritisk høy risiko for systematisk skjevhet.

*Operasjonsrelaterte utfall inkluderer ett eller flere av følgende utfall: Konvertering til åpen kirurgi, operasjonstid, komplikasjoner, reoperasjoner, liggetid i sykehus, reinnleggelser, korttidsmortalitet.

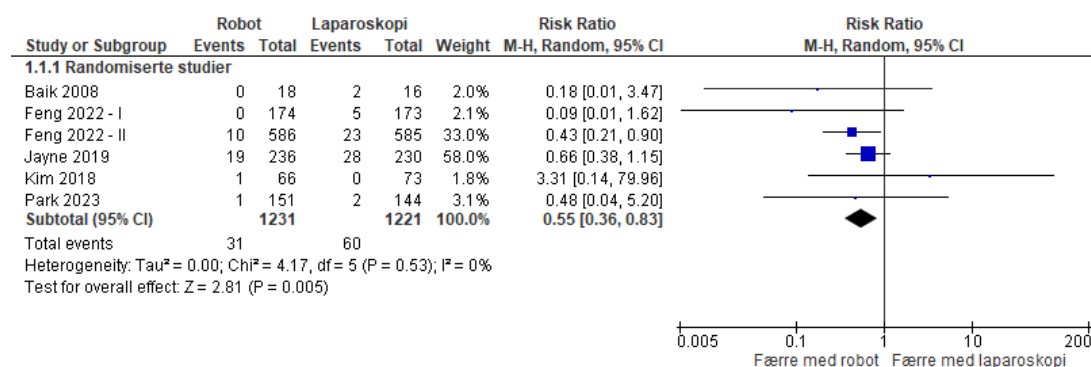
Forkortelser: Op.rel., operasjonsrelaterte; ONK, onkologiske utfall (tilbakefall, langtids-overlevelse); RM, reseksjonsmarginer; LK, lymfeknuter.

Effekt av tiltak – robotassistert versus laparoskopisk rektumreseksjon

I det følgende presenteres sammenligning av robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon ved endetarmskreft for hvert av utfallene som vi undersøkte. Forest plottene viser relative forskjeller, og de absolutte forskjellene kan leses av tallene i figurene. Vi omtaler tillit til resultatet (GRADE-vurderinger) for utfall hvor dette ble vurdert. En samlet oversikt over GRADE-vurderinger med begrunnelse (separate vurderinger for RCTer og ikke-RCTer) er vist i tabeller i Vedlegg 7. I disse tabellene presenteres også absolutte effekter.

Konvertering til åpen kirurgi

Alle seks RCTer rapporterte konvertering til åpen kirurgi. Metaanalysen viste at det var færre konverteringer med robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi; RR 0,55 (95 % KI 0,36 til 0,83) (Figur 5). Vi har høy tillit til effekttestimatet (Vedlegg 7).

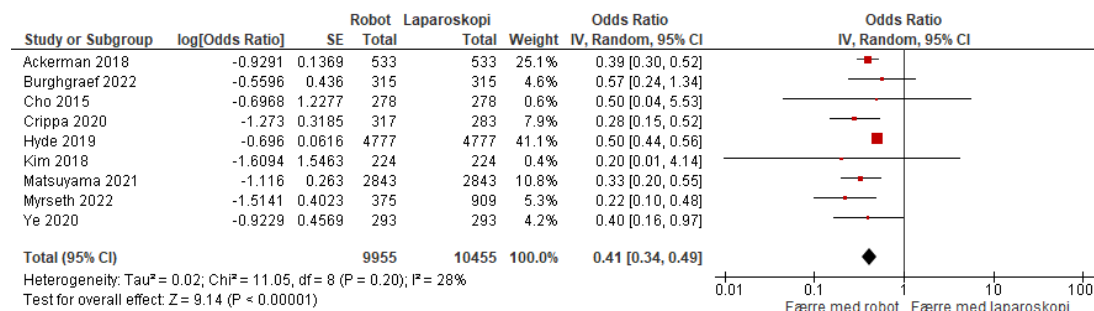


Figur 5. Konvertering til åpen kirurgi fra RCTer.

Corrigan 2018 publiserte en sensitivitetsanalyse av ROLARR-studien som justerte for kirurgens erfaring for utfallet konvertering til åpen kirurgi. Konvertering til åpen kirurgi var det primære endepunktet i ROLARR-studien, og forskerne fant ikke signifikant forskjell mellom operasjonsteknikkene i hovedanalysen. ROLARR-studien krevde at kirurgene hadde gjennomført minst ti inngrep av hver operasjonsteknikk. Det viste seg imidlertid at kirurgene samlet sett hadde betydelig mer erfaring med laparoskopi enn robotassistert kirurgi (selv om alle oppfylte minstekravet). I sensitivitetsanalysen som justerte for kirurgens erfaring fant Corrigan og kolleger signifikant færre konverteringer ved robotkirurgi; OR 0,40 (95 % KI 0,17 til 0,95). Vi utførte en ny metaanalyse med resultater fra sensitivitetsanalysen fra Corrigan 2018 i stedet for hovedanalysen

fra Jayne 2019. Den nye metaanalysen viste også at det var færre konverteringer med robotassistert sammenlignet med laparoskopisk teknikk (Vedlegg 6).

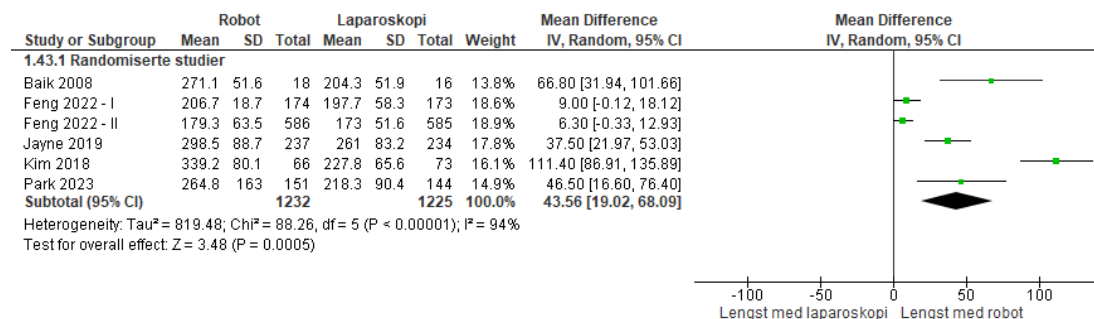
Ni ikke-RCTer sammenlignet konvertering til åpen kirurgi fra robotassistert og laparoskopisk teknikk. Resultatet fra denne metaanalysen viste også at færre inngrep ble konvertert til åpen kirurgi med robotassistert sammenlignet med laparoskopisk teknikk; OR 0,41 (95% KI 0,34 til 0,49) (Figur 6). Vi har moderat tillit til effektestimateret (Vedlegg 7).



Figur 6. Konvertering til åpen kirurgi fra ikke-RCTer.

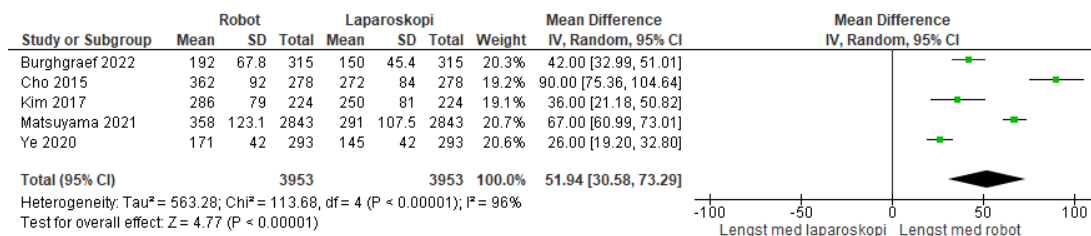
Operasjonstid

Alle seks RCTer rapporterte operasjonstid i minutter. Resultatet fra metaanalysen viste at operasjonen tok lengre tid med robotassistert sammenlignet med laparoskopisk teknikk; gjennomsnittlig forskjell var 43,6 minutter (95 % KI 19,0 til 68,1 minutter) (Figur 7). Vi har moderat tillit til effektestimateret (Vedlegg 7).



Figur 7. Gjennomsnittlig operasjonstid fra RCTer.

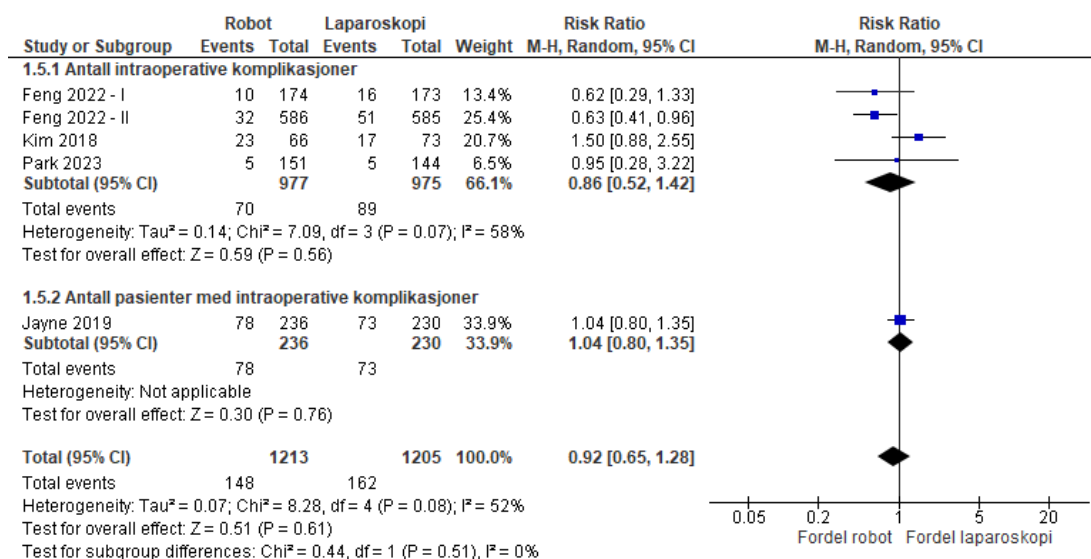
Fem ikke-RCTer sammenlignet operasjonstid mellom teknikkene. Resultatet fra denne metaanalysen viste også at operasjonen tok lenger tid med robotassistert enn med laparoskopisk teknikk; gjennomsnittlig forskjell var 51,9 minutter (95 % KI 30,6 til 73,3 minutter) (Figur 8). Vi har lav tillit til effektestimateret (Vedlegg 7).



Figur 8. Gjennomsnittlig operasjonstid fra ikke-RCTer.

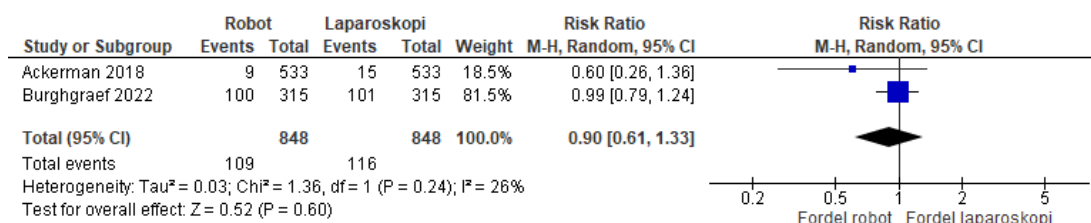
Intraoperative komplikasjoner

Fem RCTer rapporterte intraoperative komplikasjoner. I ROLARR-studien (Jayne 2019) ble antall pasienter med komplikasjoner rapportert, mens i de øvrige studiene ble antall komplikasjoner rapportert, slik at hver pasient kunne ha flere komplikasjoner. Det samlede effektestimater fra metaanalysen viste at det var liten eller ingen forskjell mellom gruppene i intraoperative komplikasjoner, med RR 0,92 (95 % KI 0,65 til 1,28) (Figur 9).



Figur 9. Intraoperative komplikasjoner fra RCTer.

To ikke-RCTer rapporterte intraoperative komplikasjoner. Denne metaanalysen viste også at det var liten eller ingen forskjell mellom gruppene; RR 0,90 (95 % KI 0,61 til 1,33) etter robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi (Figur 10).



Figur 10. Intraoperative komplikasjoner fra ikke-RCTer.

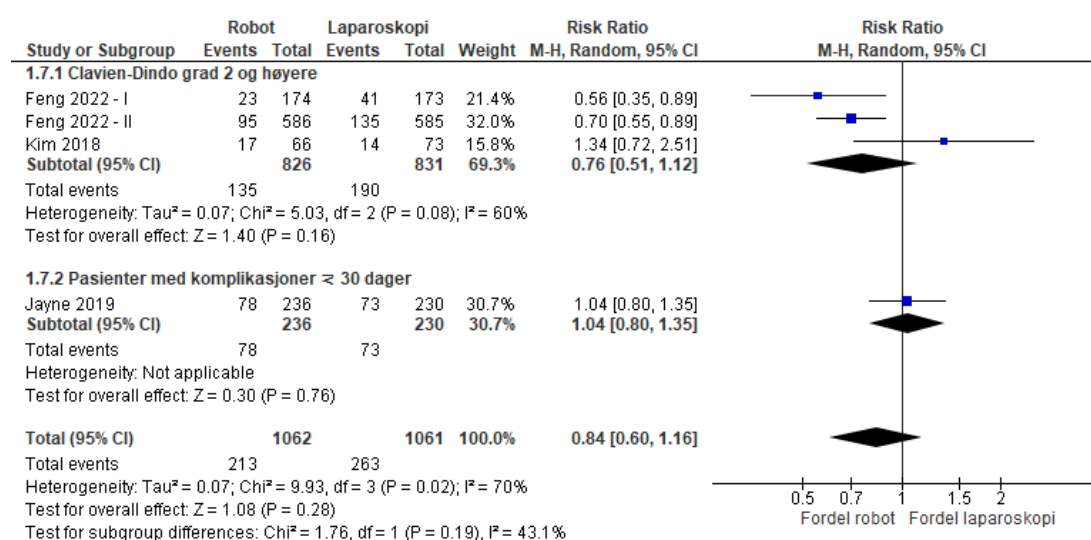
Komplikasjoner (30 dager)

Komplikasjoner innen 30 dager postoperativt ble rapportert med klassifikasjonssystemet Clavien-Dindo i tre RCTer. Clavien-Dindo er et mye brukt klassifikasjonssystem for

uønskede hendelser som oppstår som et resultat av kirurgiske prosedyrer. Uønskede hendelser graderes fra 1 til 5. Høyere gradering indikerer større alvorlighet, og grad 5 betyr at pasienten døde. I analysene har vi benyttet komplikasjoner med Clavien-Dindo grad 2 eller høyere siden to av studiene (Feng 2022-I, Feng 2022-II) rapporterte dette.

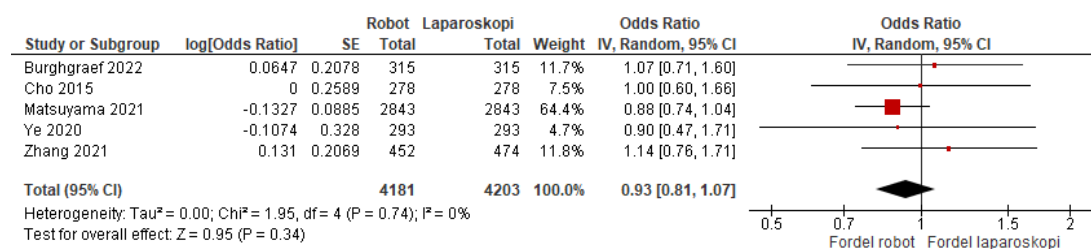
I to studier (Baik 2008, Jayne 2017) ble komplikasjoner rapportert uten standardiserte metoder, men som antall pasienter med komplikasjoner. Vi inkluderte ikke resultatene fra Baik 2008 i metaanalysen, da de ikke definerte i hvilken tidsperiode de hadde registrert komplikasjoner og fordi det var uklareheter knyttet til komplikasjonsratene som ble oppgitt.

Den samlede metaanalysen viste at det var liten eller ingen forskjell i forekomst av komplikasjoner mellom gruppene; RR 0,84 (95 % KI 0,60 til 1,16) (Figur 11). Vi har moderat tillit til effektestimater (Vedlegg 7).



Figur 11. Postoperative komplikasjoner fra RCTer. Komplikasjoner klassifisert med og uten Clavien-Dindo er analysert hver for seg og i en samlet metaanalyse.

Fem ikke-RCTer rapporterte 30-dagers komplikasjoner med Clavien-Dindo. I metaanalysen benyttet vi forekomst av Clavien-Dindo grad 3 og høyere siden alle studiene rapporterte dette. Metaanalysen viste at det var liten eller ingen forskjell mellom gruppene; OR 0,93 (95 % KI 0,81 til 1,07) (Figur 12). Vi har moderat tillit til effektestimater (Vedlegg 7).



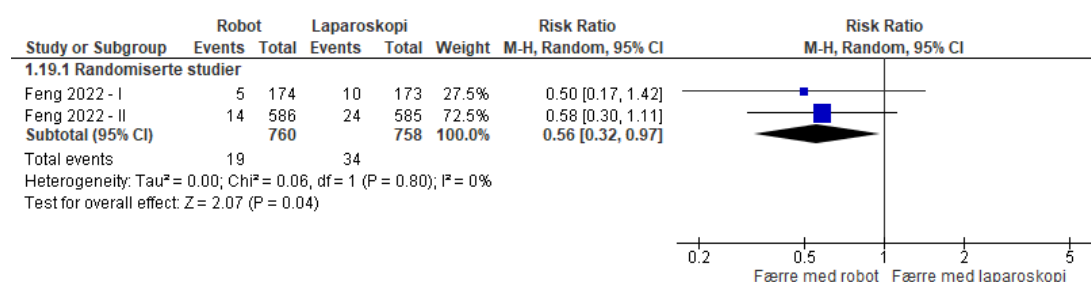
Figur 12. Risiko for 30-dagers komplikasjoner (Clavien-Dindo grad 3 og høyere) fra ikke-RCTer.

Spesifikke komplikasjoner

Spesifikke komplikasjoner som skade på organ, intraoperativ blødning, anastomoselektasje, tarmslyng, infeksjon og tarmslyng er presentert i Vedlegg 6. RCTene rapporterte spesifikke komplikasjoner i større grad enn ikke-RCTene. Det var liten eller ingen forskjell i forekomst av disse komplikasjonene mellom robotassistert og laparoskopisk kirurgi fra RCTene. Vi har ikke vurdert tillit til resultatene med GRADE for disse utfallene.

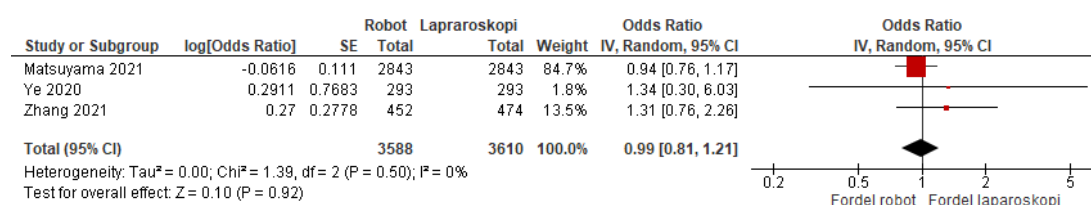
Reoperasjoner

To RCTer rapporterte forekomst av reoperasjoner innen 30 dager postoperativt. Resultatet fra metaanalysen viste færre reoperasjoner etter robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi; RR 0,56 (95 % KI 0,32 til 0,97) (Figur 13). Vi har lav tillit til effektestimater (Vedlegg 7).



Figur 13. Reoperasjoner innen 30 dager fra RCTer.

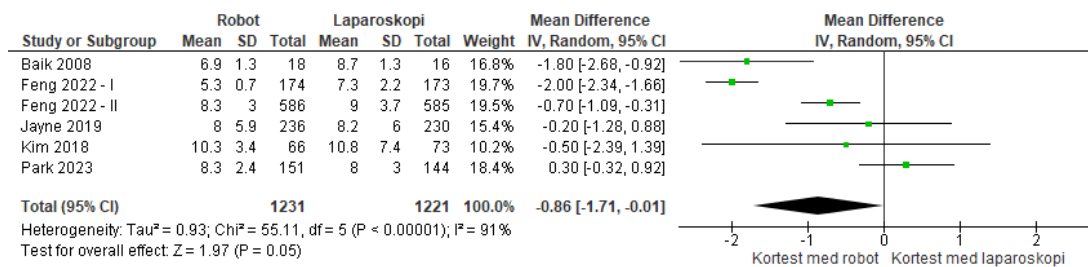
Tre ikke-RCTer rapporterte antall pasienter med reoperasjoner innen 30 dager postoperativt. Resultatet fra metaanalysen viste liten eller ingen forskjell i forekomst av reoperasjoner mellom gruppene; OR 0,99 (95 % KI 0,81 til 1,21) (Figur 14). Vi har lav tillit til effektestimater (Vedlegg 7).



Figur 14. Reoperasjoner innen 30 dager fra ikke-RCTer.

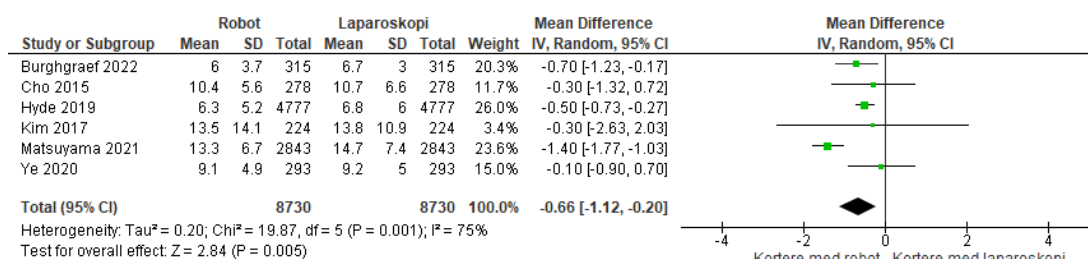
Liggetid på sykehus

Alle seks RCTer rapporterte liggetid på sykehus. Resultatet fra metaanalysen viste at pasienter operert med robotassistert kirurgi hadde kortere liggetid enn pasienter operert med laparoskopi, med gjennomsnittlig forskjell på -0,86 dager (95 % KI -1,71 til -0,01 dager) (Figur 15). Vi har moderat tillit til effektestimater (Vedlegg 7).



Figur 15. Gjennomsnittlig liggetid på sykehus (i antall dager) fra RCTer.

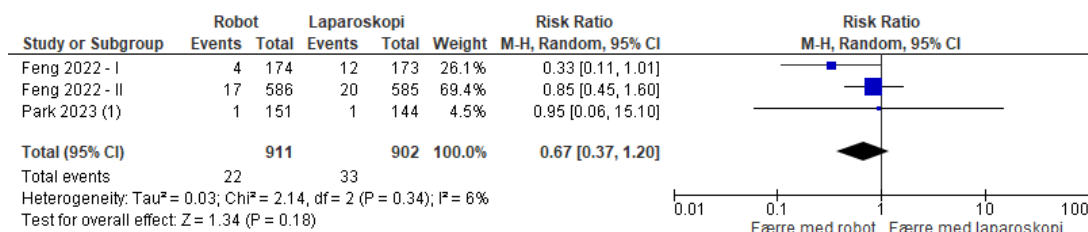
Vi inkluderte data fra seks ikke-RCTer som rapporterte liggetid på sykehus. Resultatet fra denne metaanalysen viste også at pasienter operert med robotassistert kirurgi hadde kortere liggetid sammenlignet med pasienter operert med laparoskopi, med gjennomsnittlig forskjell på -0,66 dager (95 % KI -1,12 til -0,20) (Figur 16). Vi har lav tillit til effektestimater (Vedlegg 7).



Figur 16. Liggetid på sykehus (i antall dager) fra ikke-RCTer.

Reinnleggelser

To RCTer rapporterte antall pasienter med reinnleggelser i sykehus innen 30 dager postoperativt. Effektestimater fra metaanalysen antydte færre reinnleggelser etter robotassistert kirurgi, men konfidensintervallet tilsier at effekten kan gå i begge retninger; RR 0,67 (95 % KI 0,37 til 1,20) (Figur 17).

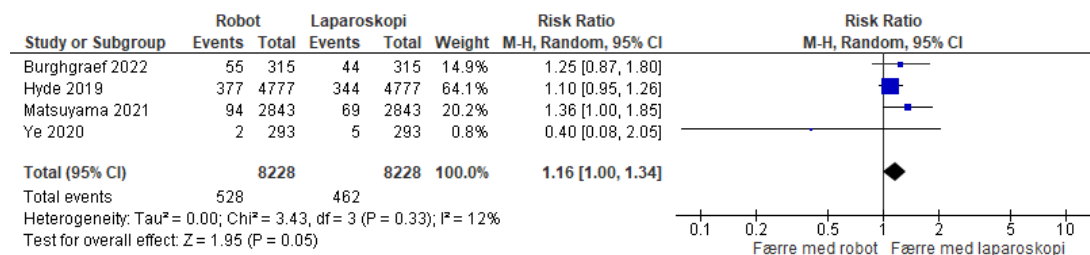


Footnotes

(1) Forekomst er 0 i begge grupper, men vi har lagt inn 1 for å få ut effektimat.

Figur 17. Reinnleggelser innen 30 dager postoperativt fra RCTer.

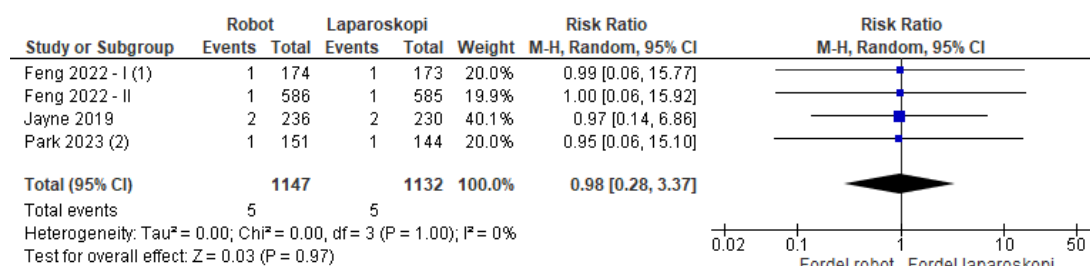
Vi inkluderte data fra fire ikke-RCTer som rapporterte reinnleggelser innen 30 eller 90 dager. Effektestimater fra metaanalysen antydte noe mindre risiko for reinnleggelser etter laparoskopi, men KI tilsier at effekten kunne være lik mellom gruppene; RR 1,16 (95 % KI 1,00 til 1,34) (Figur 18).



Figur 18. Reinnleggelser fra ikke-RCTer. Burghgraef 2022-II og Matsuyama 2021 rapporterte antall reinnleggelser innen henholdsvis 90 og 30 dager, mens Hyde 2019 og Ye 2020 rapporterte antall uplanlagte reinnleggelser innen 30 dager.

Korttidsmortalitet

Fire RCTer rapporterte 30-dagers mortalitet etter inngrepet. Resultatet fra metaanalysen viste ingen forskjell i mortalitet mellom gruppene; RR 0,98 (95 % KI 0,28 til 3,37) (Figur 19). Vi påpeker imidlertid at antall hendelser var svært lavt i begge grupper (totalt 3 pasienter i hver gruppe), og at antallet inkluderte deltakere er for lavt til å gi pålitelig informasjon om et så sjeldent utfall som korttidsmortalitet (lav statistisk styrke). Vi har lav tillit til effektestimater (Vedlegg 7).

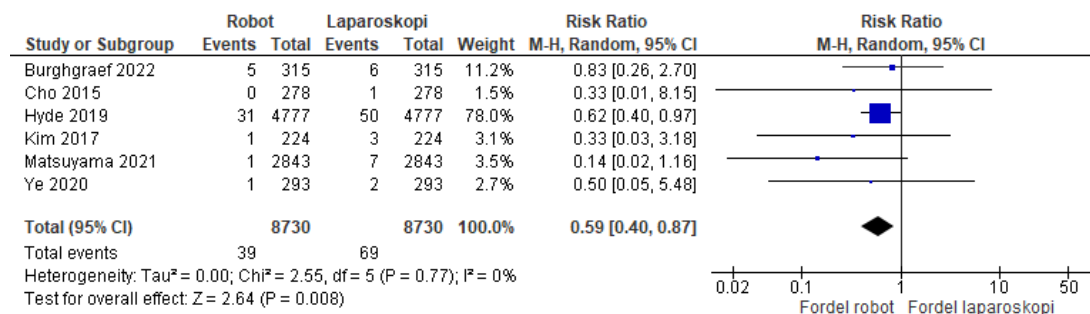


Footnotes

- (1) Null i hver gruppe, har lagt inn 1 for å få ut effektestimater
(2) Null i hver gruppe, har lagt inn 1 for å få ut effektestimater

Figur 19. Mortalitet innen 30 dager fra RCTer. Merk at vi i analysen har lagt inn 1 dødsfall i hver gruppe fra Feng 2022-I og Park 2023 (det var ingen døde) for å kunne inkludere studiene i metaanalysen.

Vi inkluderte data fra seks ikke-RCTer som rapporterte korttidsmortalitet (innen 30 eller 90 dager etter operasjon). Resultatet fra metaanalysen viste lavere dødelighet etter robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi; RR 0,59 (95 % KI 0,40 til 0,87) (Figur 20). Vi har lav tillit til effektestimater (Vedlegg 7).

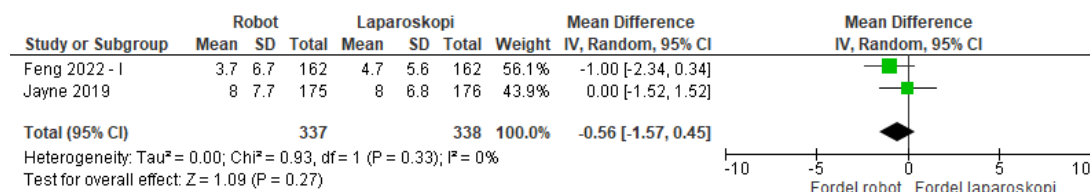


Figur 20. Korttidsmortalitet fra ikke-RCTer. Burghgraef 2022-II rapporterte mortalitet de første 90 dagene etter operasjon, mens de øvrige studiene rapporterte mortalitet de første 30 dagene etter operasjon.

Blærefunksjon

Tre RCTer rapporterte blærefunksjon. Alle benyttet International Prostate Symptom Score (IPSS), et validert spørreskjema som består av syv spørsmål (57). Skalaen går fra 0 til 35, hvor høy score indikerer dårlig blærefunksjon. Både menn og kvinner hadde svart på skjemaene. I alle studiene var blærefunksjon målt 6 måneder etter operasjon. Park 2023 hadde i tillegg målt 1 år og 2 år etter operasjon.

Resultatene ved seks måneder fra Feng 2022-I og ROLARR-studien (Jayne 2019) inngikk i metaanalysen. Effektestimatet viste gjennomsnittlig forskjell i poengscore på -0,56 (95 % KI -1,57 til 0,45) etter robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi (Figur 21). Vi har moderat tillit til effektestimatet (Vedlegg 7).



Figur 21. Blærefunksjon ved 6 måneder målt med International Prostate Symptom Score (IPSS).

Park 2023 presenterte resultater for blærefunksjon i figur, uten å oppgi effektestimater og uten å oppgi hvor mange pasienter som hadde fylt ut spørreskjema for hvert måletidspunkt. Disse resultatene er derfor ikke tatt med i metaanalysene. Forskerne fant ingen signifikant forskjell i blærefunksjon mellom robotassistert og laparoskopisk teknikk ved noen av måletidspunktene. På grunn av uklar rapportering, velger vi å ikke vektlegge disse resultatene.

Ingen ikke-RCTer rapporterte blærefunksjon for denne sammenligningen.

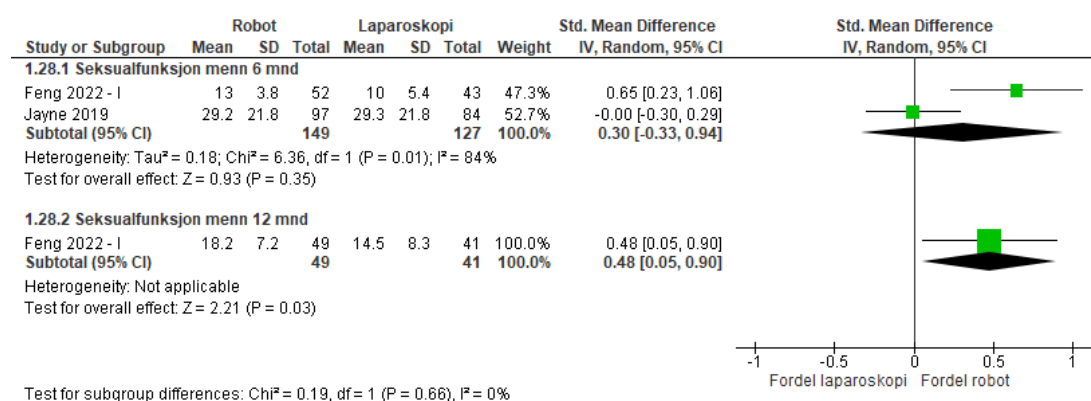
Seksualfunksjon hos menn

Tre RCTer rapporterte seksualfunksjon hos menn. Alle benyttet International Index of Erectile function (IIEF), et validert spørreskjema som dekker forskjellige aspekter av seksuell funksjon, inkludert ereksjonsevne, seksuell tilfredshet, orgasme og generell seksuell aktivitet (58).

I Feng 2022-I ble seksualfunksjon hos menn evaluert seks og 12 måneder etter operasjon. Forskerne benyttet IIEF versjon 5 med score fra 0 til 25, hvor høyere score indikerer bedre seksualfunksjon. De inkluderte kun pasienter som var seksuelt aktive før operasjonen. Ved seks måneder rapporterte de resultater fra 52/108 (48,1 %) av mennene som fikk robotassistert kirurgi, og fra 43/113 (38,1 %) av mennene som fikk laparoskopi. Tilsvarende tall for oppfølging ved 12 måneder var henholdsvis 49/108 (45,4 %) og 41/113 (36,3 %).

I ROLARR-studien (Jayne 2019), ble seksualfunksjon målt ved seks måneder. I resultatene presenterte de imidlertid IPPS (urinfunksjon) i stedet for seksualfunksjon (IIEF). Vi kontaktet derfor forfatterne og vi fikk tilsendt dataene. I ROLARR-studien ble en versjon av IIEF med skala med score fra 5 til 75 benyttet, hvor høyere score indikerer bedre seksualfunksjon. Oppfølgingen var 97/161 (60,2 %) i gruppen operert med robotassistert kirurgi, og 84/159 (52,8 %) i gruppen operert med laparoskopi.

Vi inkluderte resultater fra seks måneder fra Feng 2022-I og Jayne 2019 i metaanalysen. Resultat ved seks og 12 måneder er vist i Figur 22. Vi har svært lav tillit til effektestimater ved seks og 12 måneder (Vedlegg 7).



Figur 22. Seksualfunksjon hos menn ved seks og 12 måneder målt med International Index of Erectile Function (IIEF). På grunn av at ulike skalaer var benyttet, presenterer vi resultatene som standardiserte gjennomsnittsforskjeller med 95 % konfidensintervall.

Park 2023 rapporterte seksualfunksjon hos menn seks, 12 og 24 måneder etter operasjon. De presenterte resultater i figur uten å oppgi effektestimater og uten å oppgi hvor mange pasienter som hadde fylt ut spørreskjema for hvert måletidspunkt. Disse resultatene er derfor ikke tatt med i metaanalysene. Forskerne rapporterte ingen signifikante forskjeller i seksualfunksjon etter seks og 12 måneder, men fant en liten forskjell etter 24 måneder. På grunn av uklar rapportering vektlegger vi ikke disse resultatene.

Ingen ikke-RCTer rapporterte seksualfunksjon hos menn etter inngrepene.

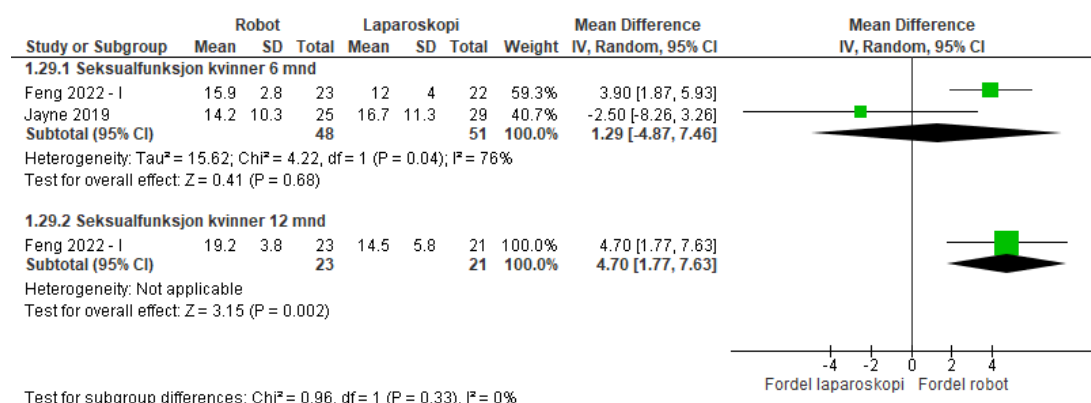
Seksualfunksjon hos kvinner

Tre RCTer målte seksualfunksjon hos kvinner. Alle benyttet Female Sexual Function Index (FSFI), et validert spørreskjema. FSFI består av 19 spørsmål relatert til seksualfunksjon som utgjør seks ulike domener. Score fra alle domenene summeres til en total score. Score går fra 2 til 36, hvor høyere score indikerer bedre seksualfunksjon.

I Feng 2022-I ble seksualfunksjon hos kvinner evaluert seks og 12 måneder etter operasjon. De inkluderte kun pasienter som var seksuelt aktive før operasjonen. Ved seks måneder rapporterte de resultater fra 23/66 (34,8 %) av kvinnene som fikk robotassistert kirurgi, og 22/60 (36,7 %) av kvinnene som fikk laparoskopi. Tilsvarende tall for oppfølging ved 12 måneder var henholdsvis 23/66 (34,8 %) og 21/60 (35,0 %).

I ROLARR-studien ble seksualfunksjon målt seks måneder etter operasjon. De inkluderte alle kvinnene uavhengig av om de var seksuelt aktive eller ikke. Alle 151 kvinnene som deltok i studien returnerte spørreskjema, men skjemaene var ikke komplette nok til å analyseres hos mer enn 54. De rapporterte derfor resultater fra 25/76 (32,9 %) i gruppen som ble operert med robotassistert kirurgi og 29/75 (38,7 %) i gruppen som ble operert med laparoskopi.

Vi inkluderte data fra Feng 2022-I og ROLARR-studien (Jayne 2019) i metaanalysen ved seks måneder, og viser forest plot med data fra 12 måneder fra Feng 2022-I i samme figur (Figur 23). Vi har svært lav tillit til effektestimater ved seks og 12 måneder (Vedlegg 7).



Figur 23. Seksualfunksjon hos kvinner ved seks og 12 måneder målt med Female Sexual Function Index (FSFI).

Park 2023 rapporterte seksualfunksjon hos kvinner seks, 12 og 24 måneder etter operasjon. De presenterte resultater i figur uten å oppgi effektestimater, og uten å oppgi hvor mange pasienter som hadde fylt ut spørreskjema for hvert måletidspunkt. Disse resultatene ble derfor ikke tatt med i metaanalysene. De rapporterte ingen signifikante forskjeller i seksualfunksjon seks, 12 og 24 måneder etter operasjon. På grunn av uklart rapportering valgte vi å ikke vektlegge disse resultatene.

Ingen ikke-RCTer rapporterte seksualfunksjon hos kvinner etter inngrepene.

Livskvalitet

Tre RCTer rapporterte livskvalitet.

I ROLARR-studien (Jayne 2019) ble livskvalitet evaluert ved Short-Form 36 (SF-36) versjon 2 og EQ-5D seks måneder etter operasjon. SF-36 er et generisk mål på helse-relatert livskvalitet. Skjemaet vurderer åtte ulike dimensjoner av livskvalitet med score fra 0 til 100, hvor høyere score indikerer bedre livskvalitet. Dimensjonene kan kombineres til en samlescore for fysisk livskvalitet (PCS, physical component score) og mental livskvalitet (MCS, mental component score). I ROLARR-studien fant forskerne ingen forskjell i gjennomsnittlig fysisk eller mental livskvalitet hos pasienter operert med robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi; fysisk livskvalitet -0,12 poeng (95 % KI -1,63 til 1,38), og mental livskvalitet -0,49 poeng (95 % KI -2,60 til 1,63). EQ-5D ble kun innhentet fra pasienter i UK og Nord-Amerika og ble benyttet i helseøkonomiske analyser. Vi har ikke hentet ut disse resultatene.

Kim 2018 og Park 2023 målte livskvalitet med The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Kim 2018 målte før operasjonen og opptil 12 måneder, og Park 2023 målte før operasjonen og seks, 12 og 24 måneder etter operasjon. Antall pasienter som hadde besvart skjemaet var ikke oppgitt. Ingen av studiene fant forskjeller i livskvalitet mellom gruppene (data ikke vist).

Vi har ikke vurdert tillit til resultatene med GRADE for dette utfallet. Ingen ikke-RCTer rapporterte livskvalitet etter inngrepene.

Gastrointestinale symptomer

Én studie evaluerte gastrointestinale symptomer etter rektumreseksjon. Bolton 2021 benyttet data fra den randomiserte ROLARR-studien, og gjorde en retrospektiv kohortstudie med et utvalg av pasientene. Hensikten med studien var å undersøke forekomsten av lav fremre reseksjons-syndrom (LARS, low anterior resection syndrome) hos pasienter operert med rektumreseksjon som fortsatt hadde tarmkontinuitet. LARS-syndrom er et sett av symptomer som inkluderer blant annet løs avføring, avføringslekkasje og urgeproblematikk, som ofte oppstår når hele eller deler av rektum fjernes. Bolton 2021 benyttet et validert spørreskjema om LARS-syndrom (59). Data ble innhentet ca. tre år etter operasjonen. Den samlede forekomsten av LARS-syndrom var på 82,6 % (109 av 132 pasienter). De undersøkte prediktorer for LARS-syndrom, og operasjonsteknikk (robotassistert versus laparoskopi) slo ikke ut som en signifikant prediktor. Vi har ikke vurdert tillit til resultatet med GRADE for dette utfallet.

Ingen ikke-RCTer rapporterte gastrointestinale symptomer etter inngrepene.

Smerte etter operasjonen

To RCTer rapporterte postoperativ smerte (Kim 2018 og Tolstrup 2018). I begge studiene ble smerteskala fra 0 til 10 benyttet, hvor 0 indikerer ingen smerte og 10 indikerer verst tenkelige smerte.

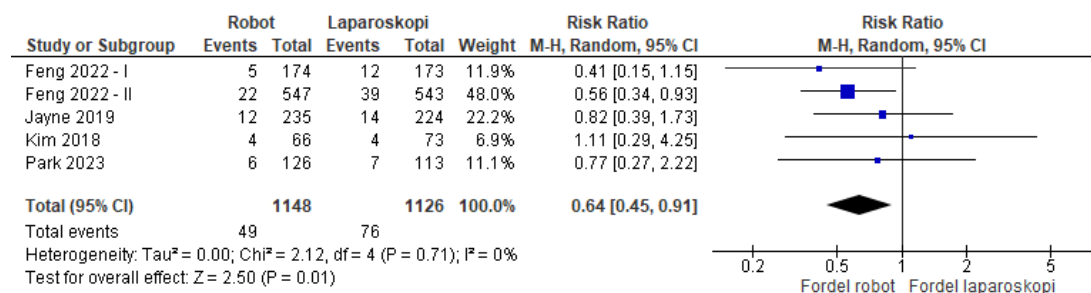
Kim 2018 innhentet data på smerte daglig, fra første til femte postoperative dag. De beskrev ikke hvordan data på smerte ble innhentet (hvorvidt rapporteringstidspunkter var standardisert, hvem som innhentet informasjon osv.). De fant ingen forskjell i smerteintensitet mellom gruppene som ble operert med robotassistert og laparoskopisk teknikk på noe tidspunkt. Kim 2018 fant heller ingen forskjeller i bruk av smertestilende medikamenter mellom gruppene.

Tolstrup 2018 registrerte smerteintensitet hver time det første døgnet etter operasjonen, og videre tre ganger daglig i 10 dager. I tillegg ble det registrert dersom pasientene selv oppga å ha smerte. Maksimal score og gjennomsnittsscore ble registrert. De fant ingen forskjeller i postoperativ smerte eller morfinbruk mellom gruppene.

Ingen ikke-RCTer rapporterte smerte etter operasjonen.

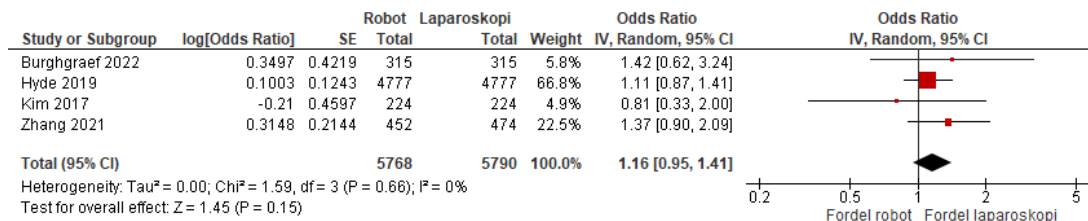
Reseksjonsmargin

Fem RCTer rapporterte andel pasienter med ufri sirkumferensiell reseksjonsmargin (CRM, circumferential resection margin). Metaanalysen viste lavere forekomst av ufri margin etter robotassistert sammenlignet med laparoskopisk; RR 0,64 (95 % KI 0,45 til 0,91) (Figur 24). Vi har moderat tillit til effektestimatet (Vedlegg 7).



Figur 24. Ufri sirkumferensiell reseksjonsmargin (CRM) fra RCTer. Feng 2022-I beskrev ikke hvordan de definerte positiv reseksjonsmargin, mens i de øvrige studiene ble dette definert som ≤ 1 mm.

Vi inkluderte fire ikke-RCTer for utfallet reseksjonsmargin (CRM). Effektestimatet indikerte, i kontrast til de randomiserte studiene, noe høyere forekomst av ufri margin etter robotassistert sammenlignet med laparoskopisk, men konfidensintervallet tilsier at effekten også kunne være lik i de to gruppene; OR 1,16 (95 % KI 0,95 til 1,41) (Figur 25). Vi har lav tillit til effektestimatet (Vedlegg 7). Også Cho 2015 rapporterte CRM, men resultatene fra denne studien er ikke tatt med i metaanalysen vår, fordi studien ekskluderte pasienter med positiv margin (R1 og R2 reseksjoner).



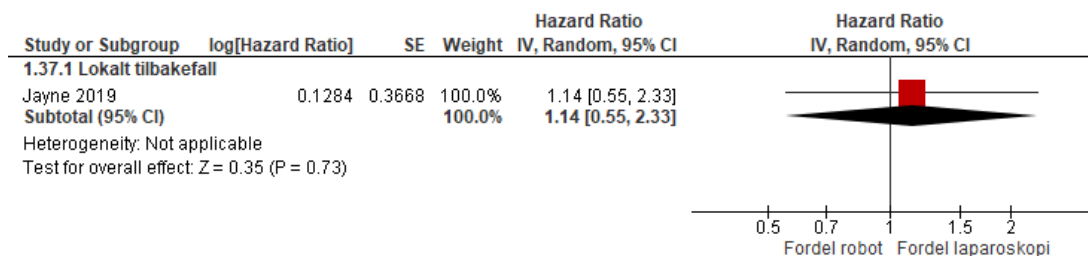
Figur 25. Ufri sirkumferensiell reseksjonsmargin (CRM) fra ikke-RCTer. Burghgraef 2022-II definerte positiv margin som ≤ 1 mm, Kim 2017 som ≤ 2 mm, mens Hyde 2019 og Zhang 2021 ikke beskrev hvilken definisjon de brukte.

Proksimal reseksjonsmargin, distal reseksjonsmargin og antall fjernede lymfeknuter

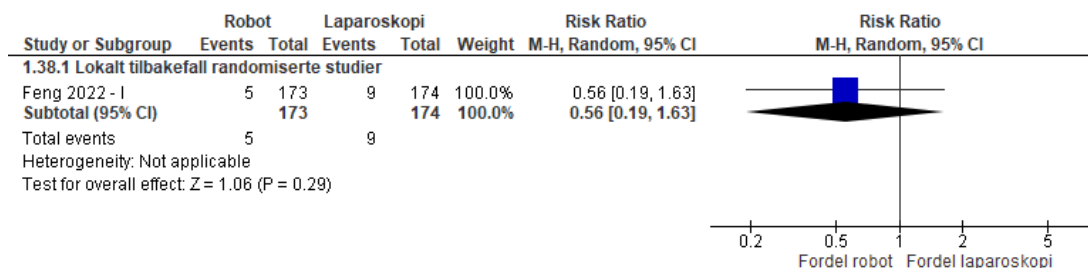
Resultater fra proksimal og distal reseksjonsmargin, samt fra antall fjernede lymfeknuter, er vist i Vedlegg 6.

Tilbakefall

To RCTer rapporterte lokalt tilbakefall ved tre år. I ROLARR-studien (Jayne 2019) ble tilbakefall rapportert som HR, mens Feng 2022-I rapporterte dette som antall pasienter. Resultatene kunne dermed ikke inngå i metaanalyse. Jayne 2019 fant ingen forskjell i tilbakefall mellom gruppene; HR 1,14 (95 % KI 0,55 til 2,33) (Figur 26). Effektestimatet fra Feng 2022-I antydte lavere forekomst av tilbakefall i gruppen som fikk robotassistert kirurgi, men konfidensintervallet tilsa at effekten kunne gå i begge retninger; RR 0,56 (95 % KI 0,19 til 1,63) (Figur 27).



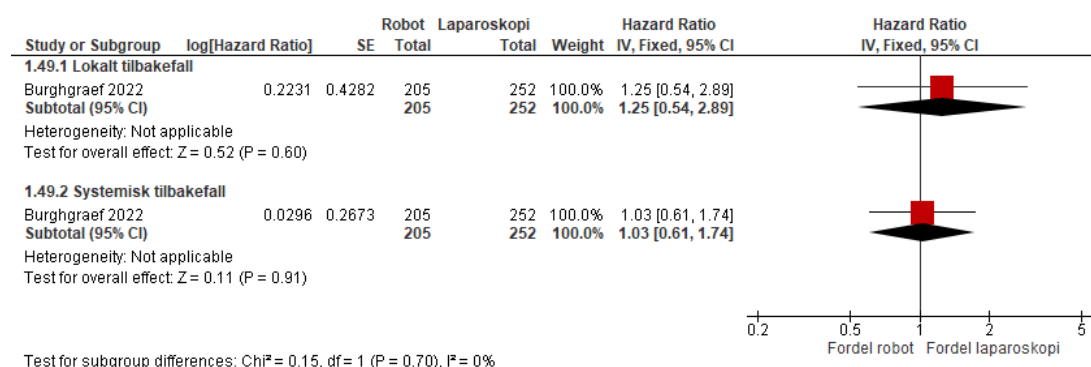
Figur 26. Lokalt tilbakefall etter tre år fra den randomiserte ROLARR-studien.



Figur 27. Lokalt tilbakefall etter tre år fra RCTen Feng 2022-I.

To ikke-RCTer rapporterte tilbakefall (Burghgraef 2022-I og Cho 2015). Burghgraef 2022-I fant ingen forskjell i lokalt tilbakefall, HR 1,25 (95 % KI 0,54 til 2,89), eller systemisk tilbakefall, HR 1,03 (95 % KI 0,61 til 1,74), etter robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi etter tre år (Figur 28). Cho rapporterte tilbakefall etter fem år,

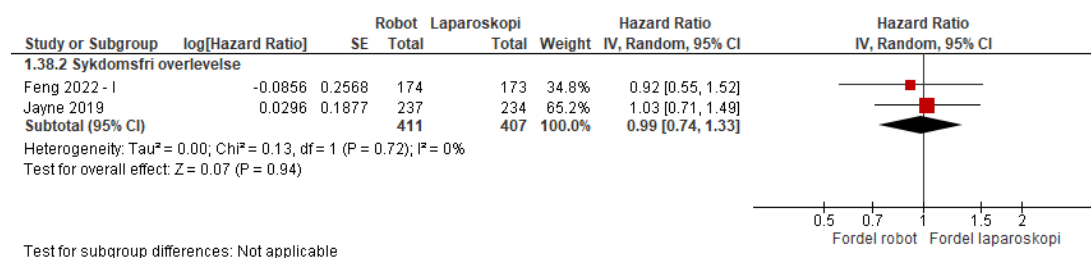
men vi vi har ikke tatt med resultater fra denne studien fordi de ekskluderte pasienter med positiv margin (R1 og R2 reseksjoner).



Figur 28. Lokalt og systemisk tilbakefall etter tre år fra ikke-RCTen Burghgraef 2022-I.

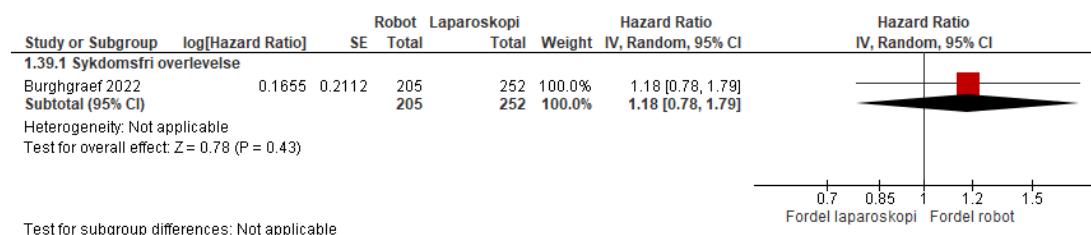
Langtidsoverlevelse - sykdomsfri overlevelse

Feng 2022-I og ROLARR-studien rapporterte sykdomsfri overlevelse tre år etter operasjon. Metaanalysen viste liten eller ingen forskjell mellom gruppene; HR 0,99 (95 % KI 0,74 til 1,33) (Figur 29).



Figur 29. Sykdomsfri overlevelse fra RCTer.

Tre ikke-RCTer rapporterte sykdomsfri overlevelse. Burghgraef 2022 rapporterte resultatet som HR (95 % KI) etter tre år. Resultatet viste liten eller ingen forskjell i sykdomsfri overlevelse mellom gruppene; HR 1,18 (95 % KI 0,78 til 1,79) (Figur 30).



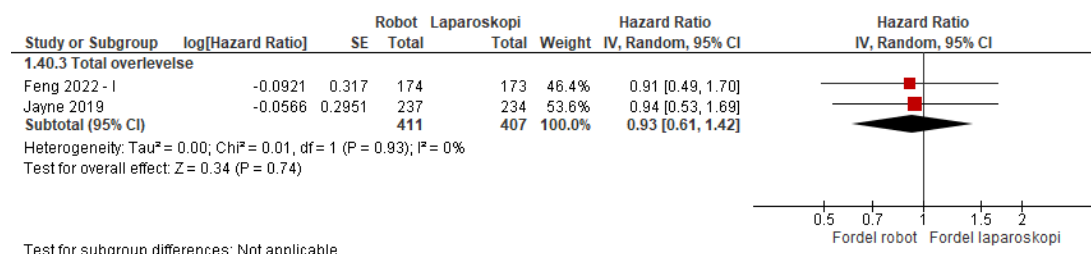
Figur 30. Sykdomsfri overlevelse fra den ikke-randomiserte studien Burghgraef 2022-I.

Pinar 2018 rapporterte også sykdomsfri overlevelse, men det er uklart hvor lang oppfølgingstiden var. Siden oppfølgingstid er helt sentralt for utfallet overlevelse, rapporterer vi ikke resultater fra Pinar 2018 i denne metodevurderingen.

Cho 2015 rapporterte forekomst av sykdomsfri overlevelse ved fem år. Vi presenterer ikke resultater for sykdomsfri overlevelse fra denne studien siden de ekskluderte pasienter med ufrie marginer (R1 og R2 reseksjoner) i studien.

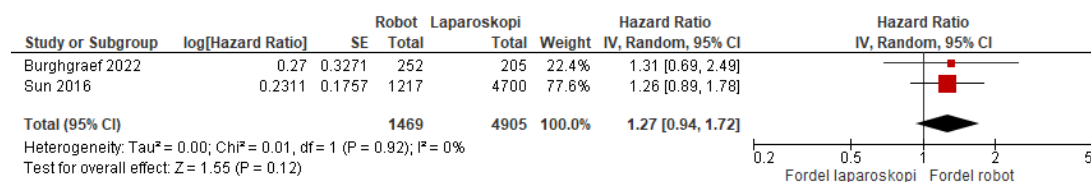
Langtidsoverlevelse – total overlevelse

Feng 2022-I og ROLARR-studien (Jayne 2019) rapporterte total overlevelse tre år etter operasjon. Resultatet fra metaanalysen viste ingen forskjell mellom gruppene, med HR for død på 0,93 (95 % KI 0,61 til 1,42) (Figur 31). Vi har lav tillit til effektestimateret (Vedlegg 7).



Figur 31. Total overlevelse tre år etter kirurgi fra RCTer.

Fem ikke-RCTer rapporterte total overlevelse. Burghgraef 2022 og Sun 2016 rapporterte overlevelse tre år etter operasjon som HR og inngikk i metaanalyse. Resultatet viste HR 1,27 (95 % KI 0,94 til 1,72). Effektestimateret antydnet altså økt overlevelse i gruppen som fikk robotassistert kirurgi, men KI tilsier at total overlevelse kunne være lik i de to gruppene (Figur 32). Vi har lav tillit til effektestimateret (Vedlegg 7).



Figur 32. Total overlevelse fra ikke-RCTer.

Ytterligere tre studier rapporterte overlevelse. Kim 2017 rapporterte total overlevelse ved fem år. Forskerne presenterte resultater som HR uten konfidensintervaller, og studien kunne derfor ikke inngå i metaanalysen. Kim 2017 fant ingen signifikante forskjeller i total overlevelse mellom gruppene. Pinar 2018 rapporterte total dødelighet, men det er uklart hvor lang oppfølgingstiden var. Siden oppfølgingstid er helt sentralt for utfallet overlevelse rapporterer vi ikke resultater fra Pinar 2018 i metodevurderingen. Cho 2015 rapporterte total overlevelse ved fem år, men siden de ekskluderte pasienter med positiv margin fra studien, presenterer vi ikke disse resultatene.

Øvrige utfall

Vi fant ingen studier som rapporterte forekomst av varig stomi etter rektumreseksjon, hverken fra RCTer eller ikke-RCTer.

Effekt av tiltak – robotassistert kirurgi versus åpen rektumreseksjon

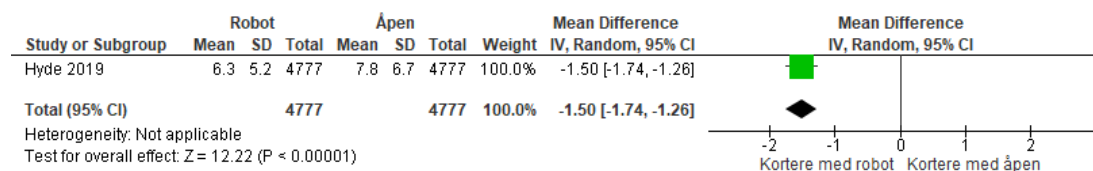
I det følgende presenteres forskjeller mellom robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon ved endetarmskreft for hvert av utfallene som vi undersøkte. Forest plottene viser relative forskjeller, og de absolutte forskjellene kan leses av tallene i

figurene.. Vi omtaler tillit til resultatet (GRADE-vurdering) for utfallene hvor det ble vurdert. En samlet oversikt over GRADE-vurderinger med begrunnelse er vist i tabell i Vedlegg 7. I denne tabellen presenterer vi også absolutte effekter.

For sammenligningen av robotassistert og åpen kirurgi fant vi ingen RCTer. Ikke-RCTene var alle registerstudier fra National Cancer Data Base (USA). For å unngå overlapp i pasientutvalg hentet vi for hvert utfall effektdata basert på følgende prinsipp (i prioritert rekkefølge): i) studien med lavest risiko for systematisk skjevhet, ii) studien som inkluderte svulster i alle stadier (T1-T4) og iii) studien som inkluderte flest pasienter.

Liggetid i sykehus

Vi presenterer data fra én ikke-RCT som rapporterte liggetid i sykehus (Hyde 2019). Hyde 2019 fant kortere liggetid i sykehus etter robotassistert sammenlignet med åpen kirurgi, med gjennomsnittlig forskjell på -1,50 dager (95 % KI -1,74 til -1,26 dager) (Figur 33). Vi har lav tillit til effektestimater (Vedlegg 7).



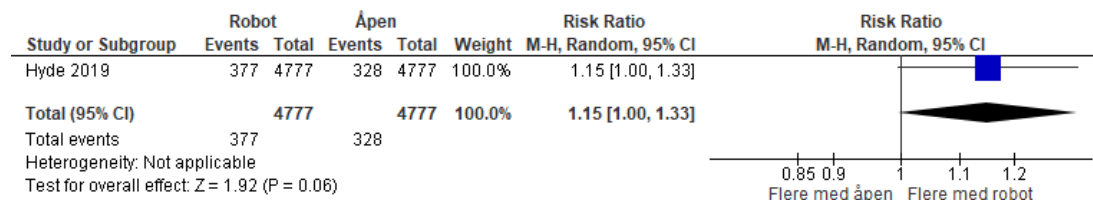
Figur 33. Liggetid i sykehus fra Hyde 2019.

Resultater fra studier med overlappende populasjoner med Hyde 2019:

To andre publikasjoner fra samme register (Chapman 2019 og Kethman 2022) fant også kortere liggetid i sykehus etter robotassistert kirurgi.

Reinnleggelser

Vi presenterer data fra én ikke-randomisert studie som rapporterte reinnleggelser (Hyde 2019). Effektestimater fra Hyde 2019 viste flere uplanlagte reinnleggelser etter robotassistert sammenlignet med åpen kirurgi, men konfidensintervallet tilsa at effekten kunne være lik mellom gruppene; RR 1,15 (95 % KI 1,00 til 1,33) (Figur 34).



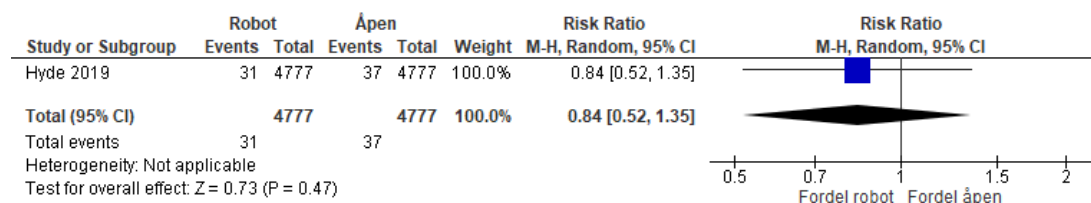
Figur 34. Reinnleggelser innen 30 dager fra ikke-RCTen Hyde 2019.

Resultater fra studier med overlappende populasjoner med Hyde 2019:

Tre andre studier fra samme register (Chapman 2020, Horsey 2022, Kethman 2022) fant ingen forskjell i reinnleggelser mellom gruppene.

Korttidsmortalitet

Vi inkluderte data fra én ikke-randomisert studie som rapporterte korttidsmortalitet (Hyde 2019). Hyde 2019 fant ingen forskjell i 30-dagers mortalitet mellom gruppene; RR 0,84 (95 % KI 0,52 til 1,35) (Figur 35). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (Vedlegg 7).



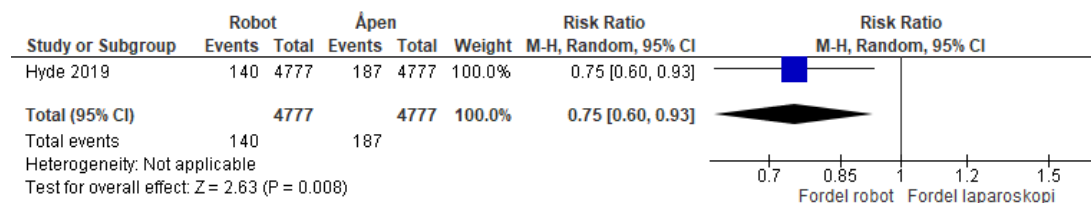
Figur 35. Korttidsmortalitet fra ikke-RCTen Hyde 2019.

Resultater fra studier med overlappende populasjoner med Hyde 2019:

Fire andre publikasjoner fra samme register rapporterte også korttidsmortalitet; to innen 30 dager (Chapman 2020 og Horsey 2022) og to innen 90 dager (Kethman 2022 og Sujatha-Bashkar 2017). Kethman 2022 fant lavere korttidsmortalitet etter robotassistert sammenlignet med åpen kirurgi, mens de tre øvrige studiene ikke fant noen forskjell.

Reseksjonsmargin (CRM)

Vi hentet ut data fra én studie som rapporterte andel pasienter med ufri sirkumferensiell reseksjonsmargin (CRM) (Hyde 2019). Hyde 2019 fant at ufri CRM forekom sjeldnere i gruppen som fikk robotassistert kirurgi; RR 0,75 (95 % KI 0,60 til 0,93) (Figur 36). Vi har lav tillit til effektestimatet (Vedlegg 7).



Figur 36. Pasienter med ufri sirkumferensiell reseksjonsmargin (CRM) fra ikke-RCTen Hyde 2019.

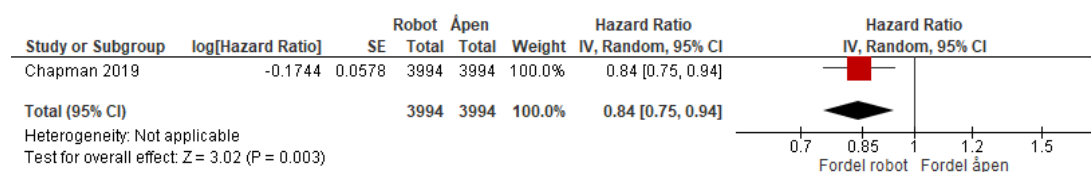
Resultater fra studier med overlappende populasjoner med Hyde 2019:

Tre studier fra samme register rapporterte andel pasienter med ufri CRM. Chapman 2019 og Horsey 2022 fant i likhet med Hyde 2019 at ufri margin forekom signifikant sjeldnere i gruppen som fikk robotassistert sammenlignet med åpen kirurgi. Sujatha-Bashkar 2017 inkluderte kun pasienter med lokalavansert kreft, og oppga ingen forskjell mellom gruppene.

Langtidsoverlevelse

Vi presenterer data fra én ikke-randomisert studie som rapporterte total dødelighet (Chapman 2019). Chapman 2019 inkluderte pasienter med endetarmskreft av typen ikke-metastatisk adenomkarsinom. De fant lavere fem-års dødelighet i gruppen som

fikk robotassistert sammenlignet med åpen kirurgi; HR 0,84 (95 % KI 0,75 til 0,94) (Figur 37). Vi har svært lav tillit til effektestimater (Vedlegg 7).



Figur 37. Dødelighet opptil 5 år etter robotkirurgi og åpen kirurgi fra Chapman 2019.

Resultater fra studier med overlappende populasjoner med Chapman 2019:

Horseley 2022 rapporterte fem-års overlevelse blant pasienter med endetarmskreft med klinisk stadium I–III. De fant ikke forskjell i fem-års overlevelse mellom gruppene som fikk robotassistert og åpen kirurgi; HR 0,94 (95 % KI 0,81 til 1,10). Kethman 2022 rapporterte fem-års total overlevelse hos pasienter med endetarmskreft i tidlig stadium (T1–2), og presenterte resultatene som Kaplan Meier-kurver. Kaplan Meier-kurvene antydte bedre overlevelse i gruppen som fikk robotassistert kirurgi, men forfatterne oppgir at forskjellen mellom gruppene ikke var statistisk signifikant. Det var altså kun Chapman 2019 som fant lavere dødelighet i gruppen med robotassistert kirurgi.

Øvrige utfall

Konvertering er ikke et relevant utfallsmål i sammenligningen mellom robotassistert laparoskopi og åpen kirurgi. Ingen studier sammenlignet resultater for operasjonstid, komplikasjoner, reoperasjoner, pasientrapporterte utfallsmål, proksimal og distal reseksjonsmargin mellom robotassistert og åpen kirurgi.

Helseøkonomisk vurdering

Helsesektoren må forholde seg til begrensede ressurser og gitte budsjetter. Metodevurderinger brukes som grunnlag for beslutninger om bruk, innføring og revurdering av metoder. Tiltak i norsk helsetjeneste skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier – nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet (60). Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Jo større nytte et tiltak har og jo mer alvorlig en tilstand er, jo høyere ressursbruk kan aksepteres (60). Dermed er det behov for å vurdere ressursbruk i forhold til nytte, og belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse.

En helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner, hvor man vurderer både kostnader og helseeffekter av tiltak. Det overordnede målet med en helseøkonomisk evaluering er å oppnå mest mulig helse av de ressursene vi har tilgjengelig. Den anbefalte analysen for å støtte beslutninger om prioriteringer av metoder på gruppenivå i Norge, er kostnad per kvalitetsjustert leveår. En slik analyse er spesielt relevant når et helsetiltak er mer effektivt, og samtidig mer kostbart sammenlignet med de andre relevante alternativene. I tilfeller der det gjennom dokumentasjon er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet lik for intervensjon og komparator(er), kan det imidlertid gjennomføres en forenklet vurdering av økonomiske konsekvenser (61).

Fra et helseøkonomisk perspektiv, bør den minst kostbare metoden foretrekkes i situasjoner hvor intervensjoner er enten «faglig likeverdige», eller kan vurderes å ha lignende klinisk effekt.

Metode

I vår systematiske oppsummering av studier av klinisk effekt, er det ikke funnet forskjeller i helseeffekter som anses relevante for oppbygning av en modellbasert helseøkonomisk analyse. Oppsummeringen av klinisk effekt fant forskjeller i konverteringsrater mellom robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon, men norske registerdata (NORGAST) viser samtidig at konverteringsratene til åpen kirurgi ved rektumreseksjon har vært svært lave i Norge i flere år (4 % i 2022) (7). Vi har derfor, i tråd med oppdraget som vi har fått fra Bestillerforum for nye metoder (ID2022_133, 23.10.2023), gjennomført en forenklet kostnadsberegning for de relevante kirurgiske metodene ved rektumreseksjon.

Gjennomsnittlig kostnad per pasient/sykehusopphold (uten investeringskostnader)

Det er stor variasjon i hvordan kirurgisk behandling av endetarmskreft utføres i Norge. Flere ulike operasjonsmetoder benyttes, og organisering og oppsett av denne type kirurgi varierer fra sykehus til sykehus. I vår metodevurdering rapporterer vi derfor gjennomsnittlig kostnad per pasient/sykehusopphold (KPP) for hele Norge.

Vi har mottatt kostnader knyttet til rektumreseksjon beregnet med KPP-modellen fra HelseDirektoratet (62). KPP er en metode for å koble informasjon om den medisinske behandlingen en pasient har fått med informasjon om hva denne behandlingen har kostet. Kostnadene beregnes ved å kombinere relevante tilstands- og prosedyrekoder (63). KPP beregningsmodeller er utviklet og implementert i alle helseforetak (HF). Følgende beskrivelse av KPP-modellen er gjengitt i den nasjonale spesifikasjonen for modellering av kostnad per pasient/sykehusopphold (63): *«Metoden legger til grunn at utredning og behandling av en pasient kan betraktes som en arbeidsprosess som består av en rekke delprosesser. Disse delprosessene klassifiseres i en KPP-modell som gjensidig utelukkende tjenester. Tjenestene skal ha et helsefaglig meningsfylt innhold og kunne kostnadsberegnes separat. Forbruket av tjenestene må kunne kobles til pasienten. Videre forutsetter metoden når det er mulig, at faktisk personelltid, forbruk av legemidler og forbruksmateriell kan knyttes til den enkelte pasient. Ved å summere kostnadene for samtlige tjenester pasienten mottar, inkludert vareforbruket og overveltede felleskostnader, kan det beregnes en unik kostnad for hver pasient»*. Dette innebærer at KPP inkluderer kostnader forbundet med forbruksmateriell, innleggelse, komplikasjoner, service av utstyr og personellkostnader, men det spesifiseres at kapitalkostnader (for anskaffelse) og kostnader knyttet til forskning og utvikling ikke er inkludert i KPP (63).

Estimater på kostnad per sykehusopphold for de relevante kirurgiske metodene ved rektumreseksjon for endetarmskreft, baserte seg på en del forutsetninger presentert nedenfor (62): *«KPP-dataene var basert på alle tellende opphold i ISF i aktivitetsåret 2022. Alle norske helseforetak inngikk i beregningen eksklusiv St. Olavs Hospital HF og Helse Nord-Trøndelag HF. Tilstandskode C20 (ondartet svulst i endetarm) var utgangspunktet for analysen. Tilstandskode C19 og C21 kunne også være aktuelle da de kan inkludere noe endetarmskreft, men de ble ikke inkludert i analysen. De relevante prosedyrekodene er presentert i Vedlegg 9. Videre ble kostnad per opphold (totalt 16 opphold) som var lavere enn NOK 10,000 eller høyere enn NOK 800,000 ikke inkludert i analysen. I tillegg ble investeringskostnader (f.eks. innkjøp av robot) med påfølgende avskrivninger, som kategoriseres under kapitalkostnader, ikke inkludert i KPP-analysene. Kostnader knyttet til forbruksmateriell og servicekostnader, både for robotassistert kirurgi og laparoskopi, er inkludert i beregningene. Samtidig er det nødvendig å ta forbehold om at helseforetakene har fordelt kostnader riktig, og at alle utgifter knyttet til engangsutstyr for robotkirurgi er inkludert.»*

En ulempe med gjennomsnittlige KPP-estimater er at de ikke viser kostnader for enkeltkomponentene som inngår i beregningene. For å gi et innblikk i kostnader for enkeltkomponenter, presenterer vi i tillegg detaljerte kostnader fra Sykehuset Innlandet

Hamar (64). Sykehuset Innlandet Hamar er i denne sammenheng brukt som eksempel-sykehus, men vil *ikke* være representativt for hele Norge. Sykehuset Innlandet Hamar er et lokalsykehus som har hatt mye fokus på organisering for å optimalisere ressursbruk ved robotassistert kirurgi. På dette sykehuset utføres nå rektumreseksjoner kun robotassistert, og de har ikke gjort rektumreseksjoner med laparoskopi eller åpen kirurgi de siste årene. Vi presenterer detaljerte kostnader knyttet til robotassistert rektumreseksjon, mens for laparoskopisk rektumreseksjon har vi begrensede data, og for åpen rektumreseksjon har vi ikke tilsvarende data. Vi har forsøkt å få detaljerte kostnader fra flere norske sykehus, men har ikke greid å skaffe tilsvarende informasjon fra andre.

Kapitalkostnader/investeringskostnader

Robotassistert kirurgi er forbundet med meget høye kostnader knyttet til anskaffelse og til drift. Frem til nå har det vært mangel på konkurranse for robotsystemer i det norske markedet. I løpet av 2024 kan det bli reell konkurranse i markedet. Vi har kontaktet tre leverandører av robotkirurgisystemer for å få priser for innkjøp av robotsystemer. Alle leverandørene sendte oss listepriiser uten de rabattene som vi er gjort kjent med at tilbys i anskaffelser. I stedet for disse listepriisene, som kan gi et feilaktig kostnadsbilde, har vi valgt å bruke historiske tilbudspriser vi har fått fra Helse Sør-Øst (65). De historiske prisene er basert på Helse Sør-Øst sine anskaffelser av robotkirurgisystemer fra produsenten Intuitive i perioden 2018–2022. Selv om disse tilbudsprisene er fra perioden hvor det ikke var konkurranse i markedet, er tilbudsprisene betydelig lavere enn listepriisene.

Intuitive har to modeller tilgjengelig i det norske markedet:

- da Vinci modell Xi
- da Vinci modell X

Modell Xi er den dyreste modellen. Modellen har et bevegelig operasjonsbord som gjør at pasienten kan flyttes under operasjon. Dette gir et større tilgjengelig operasjonsområde, noe som er spesielt fordelaktig ved rektumreseksjoner. Modell X har samme type operasjonsarmer som Xi-modellen og kan i prinsippet brukes til samme inngrep. Modell X erstatter den tidligere Si-modellen og har ikke bevegelig operasjonsbord. Både modell Xi og modell X kan leveres med singel eller dobbel konsoll. Dobbelt konsoll har to konsoller for styring av operasjonsarmene som gjør at to kirurger kan samarbeide om inngrepet.

Våre fagekspertter påpekte at modell Xi gir klare fordeler ved rektumreseksjon. Vi har derfor lagt prisen for modell Xi med singel konsoll til grunn i våre beregninger. Singel konsoll er rimeligere enn dobbel konsoll og vil ifølge våre fagekspertter være tilstrekkelig for de fleste sykehus. Dobbelt konsoll kan være aktuelt for sykehus med utstrakt opplæringsaktivitet.

Vi er kjent med at tilbudspriser fra Intuitive er avhengig av antall robotsystemer som kjøpes og antall operasjoner som skal gjøres på hvert robotsystem. Leverandøren tilbyr også tilbakebetalingsavtaler basert på antall utførte operasjoner. Prisene vi har fått fra

Helse Sør-Øst RHF er imidlertid enkle tilbudspriser for de ulike robot-modellene (65). Vi har ikke fått rabattstignene knyttet til antall robotsystemer og operasjonsvolum.

Investeringskostnader for tradisjonell laparoskopi er basert på informasjon fra Sykehuset Innlandet Hamar (64).

Når vi fordeler investeringskostnader for innkjøp av robotsystemer og laparoskopisk utstyr ned til den enkelte operasjon, blir kostnaden per operasjon avhengig av hvor mange operasjoner som gjøres med det aktuelle utstyret per år. I samråd med kliniske fagekspert, har vi beregnet kostnader knyttet til innkjøp av robot og laparoskopi for to scenarioer: 200 eller 400 operasjoner per system per år (uavhengig av indikasjon for operasjon), hvor 400 robotassisterte operasjoner per år representerer et sykehus med godt organisert robotkirurgi, og 200 robotassisterte operasjoner per år representerer et sykehus med mindre tilfang av pasienter, og/eller mindre hensiktsmessig organisering av robotkirurgi. Levetiden til et robotsystem kan variere mellom syv og 15 år. Vi har antatt levetiden til et robot-system på ti år i våre beregninger. For laparoskopi-utstyr ble levetiden antatt å være fem år (64). Kostnader ble diskontert med en rate på 4 % per år (61).

Basert på innspill fra fagekspert har vi ikke inkludert kostnader forbundet med de fysiske operasjonsstuene, siden samme operasjonsrom stort sett kan brukes for alle de tre metodene. Vi har heller ikke inkludert investeringskostnader for åpen kirurgi på grunn av antatt svært lave kostnader.

Konverteringskostnader

Vår oppsummering viste at robotassistert kirurgi fører til færre konverteringer til åpen kirurgi enn tradisjonell laparoskopi. Funnet er basert på flere internasjonale RCTer og en norsk registerstudie som inkluderte pasienter i perioden 2014–2018 (49).

Tall fra NORGAST viser at andelen konverteringer har gått ned de senere årene. I 2022 var andelen konverteringer fra minimal invasiv til åpen kirurgi på 4 % i Norge (7). Flere sykehus hadde ingen konverteringer, og med unntak av to sykehus, lå konverteringsratene for norske sykehus godt under det nasjonale måltallet på 10 % (7). I årsrapporten fra NORGAST påpekes også at de norske konverteringsratene er lave sammenlignet med det som rapporteres i internasjonale studier.

Tall vi har fått fra Helsedirektoratet, tyder også på at det er rapportert svært få konverteringer ved rektumreseksjoner i norske sykehus, det er med andre ord få opphold som er kodet med både åpen og laparoskopisk/robotassistert rektumreseksjon. Kostnader knyttet til konvertering er derfor ikke inkludert i beregningene fra KPP-modellen. Vi har heller ikke kostnader for konvertering fra Sykehuset Innlandet Hamar, fordi dette sykehuset ikke har hatt noen rektumreseksjoner med konvertering de siste årene.

Ettersom konverteringsratene er svært lave i Norge vurderer vi at slike kostnader uansett ikke ville påvirket gjennomsnittlig kostnad per prosedyre vesentlig. Vi har derfor ikke inkludert kostnader til konvertering i vår kostnadsvurdering.

Resultater

Kostnader per pasient for de relevante kirurgiske metodene ved rektumreseksjon, er presentert i Tabell 4. Kostnadene er estimert basert på KPP-modellen for 2022 mottatt av Helsedirektoratet. Estimaten inneholder ikke investeringskostnader.

Tabell 4. Gjennomsnittlige kostnader per pasient ved rektumreseksjon i 2022*, eksklusiv investeringskostnader.

	Robotassistert kirurgi	Laparoskopisk kirurgi	Åpen Kirurgi
Antall	417	362	91
Gjennomsnittlig alder (år)	67	68	69
Gjennomsnittlig liggetid (dager)**	8,1	7,6	10,9
Gjennomsnittlig kostnad per opphold (NOK)***	264 047	221 547	337 417

Kilde: (62)

*Alle helseforetak inngår i beregningene unntatt St. Olavs Hospital HF og Helse Nord-Trøndelag HF.

** Tallene er ikke justert for forskjeller i pasientpopulasjoner.

*** Kapitalkostnader/investeringskostnader og kostnader knyttet til forskning og utvikling er ekskludert. Pasientgruppene som ligger til grunn for kostnadsberegningene er ikke justert for ulikheter i pasientkarakteristika.

I dataene fra Helsedirektoratet, ble totalt 870 pasienter operert med rektumreseksjon i 2022. De fleste pasienter (ca. 90 %) ble operert med minimal invasive prosedyrer (robotassistert eller laparoskopisk kirurgi). Pasientene som gjennomgikk åpen rektumreseksjon, hadde lengre liggetid på sykehus sammenlignet med pasienter som gjennomgikk robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon. Det er viktig å påpeke at vi ikke vet hvorvidt pasientgruppene som lå til grunn for beregningene av kostnader for de ulike kirurgiske metodene, var sammenlignbare med hensyn til pasientkarakteristika som for eksempel kroppsmasseindeks, komorbiditet, tumorlokalisasjon, tumorstørrelse, sykdomsstadium og type operasjon.

Gjennomsnittlige kostnader per sykehusopphold for rektumreseksjon for endetarmskreft, viste at laparoskopi var den minst kostbare metoden (Tabell 4). Disse estimatene er uten investeringskostnader. Tallene viste også at åpen kirurgi var den mest kostbare metoden. Imidlertid er det stor usikkerhet knyttet til kostnader for åpen kirurgi siden de ikke var justert for forskjeller i pasientpopulasjoner. Informasjonen mottatt fra Helsedirektoratet bekrefter de kliniske ekspertenes uttalelser om at dette er en ressurskrevende pasientgruppe. Om lag to av tre pasienter som fikk rektumreseksjon i 2022, hadde DRG-kode med bakenforliggende komorbiditet eller komplikasjoner. Mer spesielt gjaldt dette omtrent 60 %, 70 % og 80 % av pasientene, som fikk henholdsvis

laparoskopisk, robotassistert og åpen kirurgi. Det illustrerer at flere pasienter operert med åpen kirurgi hadde bakenforliggende komorbiditet og/eller komplikasjoner.

Som tidligere nevnt, presenterer vi i tillegg detaljerte kostnader fra et eksempelsykehus, Sykehuset Innlandet Hamar. Dataene er ikke nødvendigvis representative for hele Norge.

Sykehuset Innlandet Hamar utfører rektumreseksjoner robotassistert, og har ikke gjort rektumreseksjoner med laparoskopi eller med åpen kirurgi de siste årene. Vi har derfor presentert detaljerte kostnader for robotassisterte inngrep, men har ikke tilsvarende kostnader for åpen rektumreseksjon og kun noen anslag for kostnader ved laparoskopisk rektumreseksjon (Tabell 5).

For dataene fra Sykehuset Innlandet Hamar, var lik kostnad knyttet til operasjonsstue for robotassisterte og laparoskopiske inngrep lagt til grunn. De la også likt personelloppsett til grunn for sine beregninger. Vår systematiske oppsummering fant at robotassistert rektumreseksjon tar noe lengre tid enn laparoskopisk rektumreseksjon. Kostnadene for operasjonstid fra Sykehuset Innlandet Hamar inngikk imidlertid i kostnad for operasjonsstue, og var lik for robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon.

Kostnader knyttet til forbruksmateriell og service var høyere ved robotassistert enn ved laparoskopisk kirurgi. Kostnader knyttet til opphold på postoperativ avdeling var også litt høyere ved robotassistert kirurgi (Tabell 5).

Liggetid for robotassistert rektumreseksjon ved Sykehuset Innlandet Hamar var vesentlig kortere enn det nasjonale gjennomsnittet (4 dager vs. 8 dager). Kostnad per liggedøgn fra Sykehuset Innlandet Hamar var også lavere enn det nasjonale gjennomsnittet (66). På bakgrunn av dette, er anslaget på kostnader knyttet til innleggelse ved robotassistert rektumreseksjon på Sykehuset Innlandet Hamar sannsynligvis lavere enn landsgjennomsnittet. På grunn av manglende data fikk vi ikke sammenlignende kostnader knyttet til innleggelse etter laparoskopi fra dette sykehuset.

Komplikasjonskostnader ved rektumreseksjoner er ikke inkludert i beregningene fra Sykehuset i Hamar. Behandling av disse pasientene kan imidlertid være omfattende og kostbar. Siden komplikasjoner er hyppig forekommende, er det en svakhet at kostnader knyttet til komplikasjoner ikke er inkludert.

Tabell 5. Kostnad per prosedyre ved robotassistert rektumreseksjon fra Sykehuset Innlandet Hamar (2023), eksklusiv komplikasjonskostnader og investeringskostnader

	Robotassistert kirurgi, NOK	Laparoskopisk kirurgi, NOK	Kommentar
Operasjonsstue *	40 449	40 449	2 overleger, 3 sykepleiere, 1 LIS-lege og støttepersonell
Forbruksmateriell	██████	██████	
Service	██████	██████	Robot: årlig ██████; antatt 350 operasjoner/ år; Laparoskopi: ██████; antatt 250 operasjoner/år
Innleggelse	46 692	Ikke tilgjengelig	Liggetid for robot; 4,1 dager, kostnad per liggedøgn: NOK 12 120
Postoperativ	4 568	2 855	Robot: 4 timer, Laparoskopi: 2,5 timer (anslag); kostnad per time: NOK 1 142

*Like kostnader knyttet til operasjonsstue for laparoskopisk og robotassistert rektumreseksjon var lagt til grunn.

Investeringskostnader; kostnader knyttet til innkjøp av robot og laparoskopi

Kostnader knyttet til innkjøp av roboter (da Vinci modell Xi) er basert på tilbudspriser (2018-2020) for ulike robot-systemer mottatt av Helse Sør-Øst RHF (Tabell 6) (65).

Tabell 6. Investeringskostnader for robot (da Vinci modell Xi); Tilbudspriser fra Intuitive (2018-2022)

År	Modell	Tilbudspris ekskl. mva, euro	Kommentar
2018	da Vinci Xi dobbel konsoll	██████	██████
	da Vinci Xi singel konsoll	██████	██████
2020	da Vinci Xi dobbel konsoll	██████	██████
2022	da Vinci Xi dobbel konsoll	██████	██████

Kilde: Helse Sør-Øst RHF (65)

Tilbudspriser for innkjøp av Xi-modellen i 2022 er kun for dobbel konsoll-modellen (██████). For Xi singel konsoll har vi tilbudspriser for 2018 (██████). Dobbelt konsoll er mest aktuelt ved opplæring.

I vårt estimat av investeringskostnader for robotassistert rektumreseksjon har vi brukt tilbudspriser for da Vinci modell Xi singel på ██████. Investeringskostnader knyttet til innkjøp av robot er beregnet for to scenarier: 200 operasjoner per system per år og 400 operasjoner per system per år (Tabell 7). Kostnadene er beregnet for en levetid på 10 år og er diskonterte.

Vi har ikke fått volumbaserte priser fra Helse Sør-Øst RHF og har derfor ikke inkludert kostnadsreduksjonen knyttet til «*Extended use program*». Dette er et program der Intuitive gir en trinnvis tilbakebetaling dersom sykehuset har gjennomført mange operasjoner.

Tabell 7. Investeringskostnader for robot (Xi modellen) per prosedyre, diskontert for 10 år.

Kostnad NOK	200 operasjoner/år	400 operasjoner/år
Kostnad per Prosedyre, NOK	██████	██████

Kilde: Sykehuset Innlandet Hamar (64).

Investeringskostnader/ innkjøpskostnader for laparoskopi er basert på informasjonen mottatt av Sykehuset Innlandet Hamar. Innkjøpskostnader for laparoskopi (Karl S. modell) inkludert i vår analyse, er på ██████. Vi har beregnet kostnad per prosedyre for en levetid på fem år og kostnadene er diskonterte (Tabell 8).

Tabell 8. Investeringskostnader for laparoskopi (Karl S. modell) per prosedyre, diskontert for fem år.

Kostnad	200 operasjoner/år	400 operasjoner/år
Kostnad per Prosedyre, NOK	██████	██████

Dataene presentert i Tabell 7 og 8, viser at investeringskostnader for robotsystemer er vesentlig høyere enn investeringskostnader for laparoskopi. Investeringskostnader per prosedyre er lavere dersom det gjennomføres flere operasjoner per år.

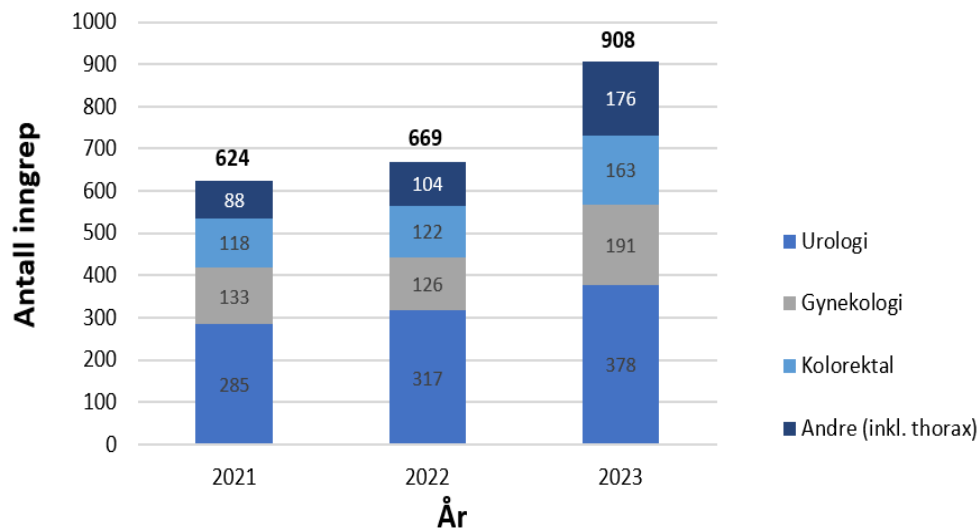
Organisering

Det finnes i dag flere enn 20 robotkirurgisystemer i norske sykehus. Robotsystemene er vanligvis plassert på egne operasjonsstuer som er dedikert til robotassistert kirurgi og som deles mellom ulike fagområder. Denne organiseringen skiller seg fra tradisjonell kirurgi, der man gjerne har hatt separate operasjonsstuer for eksempelvis gastrokirurgi, gynekologisk kirurgi og urologisk kirurgi. Vanligvis er roboten dedikert til ett fagområde på én og samme dag. Hensikten med denne organiseringen er at robotkirurgisystemene skal utnyttes maksimalt, slik at kostnaden per operasjon kan holdes så lav som mulig.

Hvilke og hvor mange inngrep som gjøres på robotkirurgisystemene varierer fra sykehus til sykehus. For å illustrere denne variasjonen beskriver vi organiseringen av robotkirurgi ved tre norske sykehus; Haukeland universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN Tromsø) og Akershus universitetssykehus (Ahus). Alle sykehusene er store universitetssykehus og ikke nødvendigvis representative for andre sykehus som utfører robotassistert kirurgi. Antall og typer inngrep, fordeling mellom fagområder og andre forhold ved organisering kan være vesentlig annerledes ved andre sykehus.

Haukeland universitetssykehus

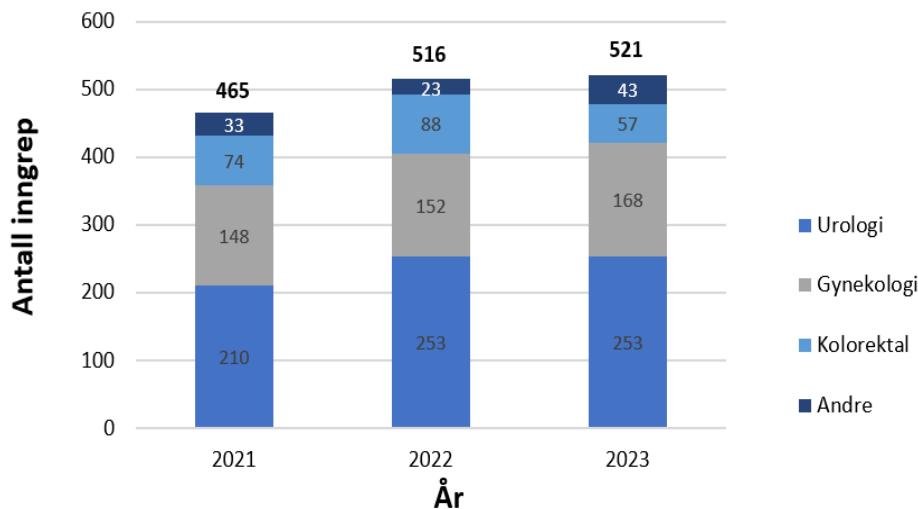
Haukeland universitetssykehus har tre robotkirurgisystemer som er plassert på tre ulike operasjonsstuer. Robotsystemene benyttes i hovedsak til urologiske, kolorektale, gynekologiske og thoraxkirurgiske inngrep. Haukeland har hatt en økning i antall robotassisterte operasjoner de siste årene, og gjennomførte 908 robotassisterte inngrep i 2023 (Figur 38). Fordeling mellom fagområder er vist i Figur 38.



Figur 38. Antall robotassisterte operasjoner per år og per indikasjon ved Haukeland Universitetssykehus.

Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN Tromsø)

UNN Tromsø har to robotkirurgisystemer. De to systemene brukes til urologiske, gynekologiske, gastrokirurgiske og thoraxkirurgiske inngrep. I tillegg gjør de noe øre-nesehals- og endokrinkirurgi. UNN Tromsø har hatt en økning i antall robotassisterte operasjoner de siste årene, og gjennomførte 521 robotassisterte inngrep i 2023 (Figur 39). Det gjennomføres flest urologiske inngrep, og om lag halvparten av de urologiske inngrepene er prostatektomier. Fordeling mellom fagområder er vist i Figur 39.

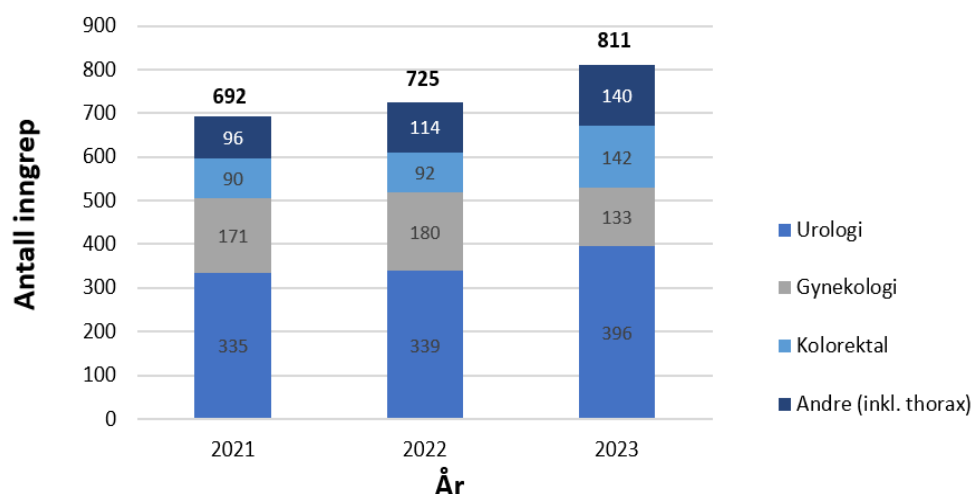


Figur 39. Antall robotassisterte operasjoner per år og per indikasjon ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN Tromsø).

Akershus Universitetssykehus

Akershus universitetssykehus har to robotkirurgisystemer. De har faste dager for fagområdene urologi, gynekologi, gastrokirurgi og thoraxkirurgi, og benytter per nå tre ukers rullinger for fordeling mellom fagområdene. Antallet robotassisterte inngrep har økt de siste årene, og i 2023 gjennomførte Ahus 811 robotassisterte inngrep. Dette tilsvarer mer enn 400 inngrep per robotkirurgisystem, og er høye tall både i nasjonal

og internasjonal sammenheng. Akershus universitetssykehus har en egen styringsgruppe for robotkirurgi som har jobbet systematisk med organisering, kapasitetsutnyttelse og trening/opplæring, for å øke antallet inngrep slik at prisen per inngrep skal være så lav som mulig. Ved Akershus universitetssykehus endres fordelingen mellom fagområder ved behov, og det er svært få dager hvor robotkirurgisystemene ikke brukes. Fordeling mellom fagområder er vist i **Figur 40** Figur 40.



Figur 40. Antall robotassisterte operasjoner per år og per indikasjon ved Akershus universitetssykehus (Ahus).

Antall operasjoner per dag og bruk av robotassistert teknikk

For gastrokirurgiske inngrep oppgir sykehusene å prioritere robotsystemene til pasienter med endetarmskreft. Årsaken er at dette er teknisk vanskelige inngrep som krever høy presisjon. Hvor mange inngrep som utføres per dag varierer etter hvor komplisert inngrepet er. Vanligvis gjøres ett eller to inngrep på én dag, for eksempel to operasjoner med høy fremre reseksjon, eller én lav fremre reseksjon eller rektumamputasjon. Til sammenligning gjøres vanligvis to (av og til tre) prostatektomier og to (av og til tre) hysterektomier per dag.

Som vist i innledningen, har bruk av robotassistert teknikk ved kirurgisk behandling av endetarmskreft økt betydelig de senere årene, og nær halvparten av pasientene opereres nå med robot. Det er stor variasjon i bruk i Norge. I Helse Nord blir over 80 % av pasienter med endetarmskreft operert med robotassistert teknikk, mens tilsvarende tall i Helse Midt er bare 15 %. Ifølge de kliniske ekspertene kan den store variasjonen forklares av tilgang til robot.

Personell ved robotassistert kirurgi

Robotassistert kirurgi gjøres vanligvis av et team bestående av to kirurger, to operasjonssykepleiere og én anestesisykepleier. I tillegg bistår en anestesilege som gjerne har ansvar for flere operasjonsstuer samtidig. Dette er samme personelloppsett som brukes ved tilsvarende inngrep med laparoskopi og åpen teknikk. På Haukeland og UNN Tromsø, brukes dette oppsettet til alle typer robotassistert kirurgi (inkludert prostatektomi, hysterektomi og rektumreseksjon). På Ahus og Sykehuset Innlandet (Ha-

mar), gjøres flere robotassisterte inngrep med bare én kirurg. En av operasjonssykepleierne er da spesialtrent for å assistere kirurgen som sitter ved konsollen. Ahus har startet et opplæringsprogram for operasjonssykepleiere (kalt *Registered Nurse First Assist*). Hensikten med den alternative organiseringen er blant annet å spare lønnskostnader og å frigjøre kirurgkapasitet. Ahus og Hamar har god erfaring med den alternative organiseringen for robotassistert prostatektomi og hysterektomi, men benytter standard personelloppsett til rektumreseksjoner fordi det er et nasjonalt krav om to kirurger til dette inngrepet. Sykehusene bruker standard personelloppsett (med to kirurger) for hysterektomier som gjøres med åpen eller laparoskopisk teknikk. Både standard og alternativt personelloppsett muliggjør opplæring av kirurger. Kirurger i opplæring kan sitte i egen konsoll ved robotkirurgisystem som har to konsoller, eller assistere sammen med kirurg eller spesialutdannet operasjonssykepleier i operasjonsfeltet.

Leverandører av robotkirurgisystemer

Alle robotkirurgisystemer i norske sykehus er forskjellige *da Vinci* modeller fra leverandøren Intuitive. Denne leverandøren har hatt en monopolstilling inntil helt nylig. Nå tilbyr også andre leverandører robotkirurgisystemer i Norden og Norge. Enkelte av de nye leverandørene har vunnet anbudskonkurranser i nordiske land. Eksempelvis har leverandøren Medtronic vunnet anbud med sitt robotkirurgisystem, Hugo RAS, for Rigshospitalet i København, Sundsvall i Sverige og Helsinki i Finland. Leverandøren CMR Surgical har vunnet en rammeavtale i Västra Götlandsregion for stillingen «mobil kirurgirobot» med sitt robotkirurgisystem, Versius. I den samme rammeavtalen vant leverandøren Intuitive for stillingen «stasjonær kirurgirobot» med sitt robotkirurgisystem, da Vinci. Västra Götlandsregionen er den største helseregionen i Sverige og inkluderer blant annet Sahlgrenska Universitetssykehus. Denne informasjonen er innhentet fra de aktuelle leverandørene.

Andre forhold ved organisering av robotassistert kirurgi

Vi har gitt eksempler på hvordan enkelte norske sykehus organiserer robotkirurgien. En rekke andre forhold kan være relevant å belyse som grunnlag for en strategisk tilnærming til utbredelse og bruk av robotassistert kirurgi i spesialisthelsetjenesten i Norge, blant annet:

- Innkjøpsordninger (nasjonale, regionale)
- Finansieringsløsninger
- Vurdering av omfang/behov for robotsystemer nasjonalt og regionalt
- Vurdering av infrastruktur for å utnytte robot-kapasiteten
- Opplæringsbehov
- Tilgang til helsepersonell
- Ny-rekruttering av helsepersonell
- Funksjonsfordeling mellom sykehus
- Sentralisering/desentralisering av kirurgisk aktivitet
- Prioritering av indikasjoner der robotsystemene skal benyttes
- Sårbarhet ved bruk av avansert teknologisk utstyr
- Bærekraftperspektivet

Diskusjon

Hovedfunn

Effekter av robotassistert versus laparoskopisk rektumreseksjon

Kunnskapsgrunnlaget for sammenligningen av robotassisterte og laparoskopiske inngrep ved endetarmskreft er hentet fra seks RCTer (2 459 pasienter) og 20 ikke-RCTer (50 237 pasienter, men med noe overlapp i pasientutvalg). De fleste pasientene i RCTene var fra Asia, og inngrepene ble gjort av erfarne operatører. Ikke-RCTene besto i hovedsak av registerstudier med pasienter fra Asia, USA og Europa.

Vi fant at robotassistert rektumreseksjon, sammenlignet med laparoskopi:

Førte til

- færre konverteringer til åpen kirurgi

(vi har høy tillit til dette resultatet)

Trolig førte til

- lengre operasjonstid
- kortere liggetid i sykehus
- færre pasienter med ufri reseksjonsmargin (CRM, sirkumferensiell reseksjonsmargin)
- liten eller ingen forskjell i korttidskomplikasjoner eller blærefunksjon

(vi har moderat tillit til disse resultatene)

Muligens førte til

- lavere korttidsmortalitet
- liten eller ingen forskjell i langtidsoverlevelse (3 år)

(vi har lav tillit til disse resultatene)

Det var usikkerhet knyttet til utfallene reoperasjoner og korttidsmortalitet. Resultatet fra RCTer viste færre reoperasjoner etter robotassistert kirurgi, mens resultatet fra ikke-RCTer ikke viste forskjeller. For korttidsmortalitet viste resultatet fra RCTene liten eller ingen forskjell, mens resultatet fra ikke-RCTene viste lavere korttidsmortalitet etter robotassistert kirurgi. Vi har lav tillit til alle disse effektestimatene fra både RCTer og ikke-RCTer.

Kunnskapsgrunnlaget var ikke tilstrekkelig til å vurdere hvordan robotassistert kirurgi påvirket seksualfunksjon.

Effekter av robotassistert versus åpen rektumreseksjon

Kunnskapsgrunnlaget for sammenligningen av robotassistert og åpen kirurgi var svakere, og hentet fra ikke-RCTer basert på ett register i USA (National Cancer Database). Vi inkluderte fem publikasjoner fra dette registeret, hvor den minste studien omfattet 2 147 pasienter og den største inkluderte 9 554 pasienter.

Vi fant at robotassistert rektumreseksjon, sammenlignet med åpen rektumreseksjon:

Muligens førte til

- kortere liggetid
- færre pasienter med ufri margin (CRM, sirkumferensiell reseksjonsmargin)

Kunnskapsgrunnlaget var ikke tilstrekkelig til å avgjøre hvordan teknikkene påvirket korttidsmortalitet og overlevelse.

Vi fant ingen studier som sammenlignet de to teknikkene for operasjonstid, komplikasjoner, pasientrapporterte utfall og varig stomi.

Er kunnskapsgrunnlaget dekkende?

For sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon, besto kunnskapsgrunnlaget av både RCTer og ikke-RCTer. RCTene inkluderte i hovedsak asiatiske pasienter (om lag 80 %), mens de øvrige pasientene var fra den multinasjonale ROLLARR-studien som i hovedsak inkluderte pasienter fra Europa. Studiene rapporterte alle aktuelle utfallsmål bortsett fra behov for varig stomi. Pasientgrunnlaget fra de ikke-randomiserte studiene besto i hovedsak av registerstudier fra Asia, USA og Europa, inkludert Norge. Samlet sett vurderer vi kunnskapsgrunnlaget stort sett å være dekkende for problemstillingen.

For sammenligningen av robotassistert og åpen kirurgi var kunnskapsgrunnlaget betydelig svakere. Vi identifiserte ingen RCTer, og inkluderte bare publikasjoner fra ett nasjonalt kreftregister i USA. Flere av utfallene vi ønsket å undersøke i vår problemstilling, var ikke rapportert i disse studiene. Det finnes imidlertid flere studier som har sammenlignet minimal invasive teknikker med åpen kirurgi ved rektumreseksjon for endetarmskreft. Disse falt utenfor våre inklusjonskriterier siden de slo sammen resultater fra robotassistert og laparoskopisk kirurgi i én gruppe, og dermed ikke rapporterte resultater for direkte sammenligning med robotassistert kirurgi alene.

Sammenligningene i denne metodevurderingen omfattet nokså heterogene pasientgrupper, som pasienter med kreft i ulike stadier og pasienter som har fått ulike typer operasjoner. Metodevurderingen gir derfor ikke svar på om robotassistert kirurgi er spesielt nyttig hos spesifikke subpopulasjoner, eller ved spesifikke operasjonsmetoder.

Kan vi stole på kunnskapsgrunlaget?

Tillit til resultater vurdert med GRADE

Vi benyttet GRADE-systemet for å vurdere tillit til resultatene for et utvalg av utfallene, slik Cochrane anbefaler. Vurderingene er vist i Vedlegg 7. Vi hadde gjennomgående høyere tillit til resultatene fra RCTene enn fra ikke-RCTene.

Robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi

For sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk kirurgi hadde vi høy tillit til effektestimater for konvertering til åpen kirurgi. For flere av de øvrige utfallene, nedgraderte vi til moderat eller lav tillit på grunn av forskjellige resultater i enkeltstudier (inkonsistens), brede konfidensintervaller som inkluderte både effekt og ikke effekt, eller liten og stor effekt (upresise effektestimater), eller usikker overførbarhet til norske forhold (utfall med resultater kun fra Asia). Effektestimaterne for seksualfunksjon ved seks og 12 måneder nedgraderte vi også for risiko for systematisk skjevhet som følge av manglende oppfølgingsdata, og endte på svært lav tillit.

De fleste av effektestimaterne fra ikke-RCTene er basert på svært mange deltakere. Vår tillit til effektestimaterne var likevel lavere enn for RCTene for de fleste utfallene. Potensiell seleksjonsskjevhet av pasienter til de ulike operasjonsteknikkene og manglende justering for kjente og ukjente konfunderende faktorer, var det mest problematiske med ikke-RCTene og kan ha påvirket resultatene.

Robotassistert sammenlignet med åpen kirurgi

Kunnskapsgrunlaget besto bare av resultater fra ikke-RCTer. For sammenligningen av robotassistert og åpen kirurgi hadde vi lav og svært lav tillit til resultatene. Vi nedgraderte i hovedsak tilliten på grunn av risiko for systematiske skjevheter som følge av seleksjon og utilstrekkelig justering for konfunderende faktorer, og for risiko for manglende overførbarhet til norske forhold (indirekthet). I tillegg nedgraderte vi tilliten til enkelte utfall på grunn av forskjellige resultater i enkeltstudier (inkonsistens) og/eller upresise effektestimater.

Seleksjonsskjevhet

Ujusterte data fra flere av de inkluderte ikke-RCTene viste at det var en seleksjon av pasienter til de ulike kirurgiske teknikkene. Studier fra USA viste for eksempel at yngre pasienter, menn og personer med høy sosioøkonomisk status eller helseforsikring, i større grad ble behandlet med robotassistert kirurgi. Vi er også kjent med at det er seleksjon av pasienter til operasjonsmodalitet i Norge. I følge de kliniske ekspertene blir de antatt mest kompliserte pasientene gjerne operert med åpen kirurgi, for eksempel pasienter med tidligere bukoperasjoner eller avansert sykdom. Dette kan medføre større risiko for komplikasjoner, lengre operasjonstid og lengre liggetid. I den norske studien som er inkludert i denne rapporten (Myrseth 2022), viste ujusterte data (2014–2018) at pasienter som ble operert med robotassistert kirurgi i større grad

hadde lavtliggende svulster, og at flere hadde fått tillegg med stråle- og/eller cellegiftbehandling enn pasienter operert med laparoskopi. Data fra NORGAST-registeret for 2022 bekrefter at det fortsatt er en betydelig seleksjon av pasienter som får de ulike operasjonsmodalitetene i norsk klinisk praksis (beskrevet i avsnittet Helseøkonomi). Det var også forskjeller i type inngrep som ble utført med de to operasjonsmodalitetene. For sykehus som starter med robotassistert kirurgi, er det vanlig at man begynner med enkle operasjoner og utvider til mer kompliserte inngrep etter hvert.

I samråd med de kliniske ekspertene kom vi fram til syv konfunderende faktorer som det var spesielt viktig at studiene hadde kontrollert for. Om lag halvparten av studiene hadde justert for de fleste essensielle konfunderende faktorene på en tilfredsstillende måte og ble vurdert å ha moderat risiko for systematisk skjevhet, mens om lag halvparten av studiene ble vurdert å ha høy risiko for systematisk skjevhet på grunn av utilstrekkelig justering. I tillegg identifiserte vi også flere andre variabler som kan føre til konfundering, som for eksempel sosioøkonomiske forhold og kirurgens/sykehusets erfaring. Seleksjon av pasienter til, og manglende justering for, kjente og ukjente konfunderende faktorer, er det mest problematiske med ikke-RCTene, og kan ha påvirket resultatene.

Overførbarhet til norske forhold

En begrensning ved sammenstilling av internasjonale studier er overføringsverdi til norske forhold. Pasientgrunnet fra RCTene var i stor grad fra Asia. Asiatiske pasienter er ikke nødvendigvis sammenlignbare med norske pasienter. For eksempel har personer fra Asia lavere BMI sammenlignet med personer fra Norge. RCTene begrenset pasientpopulasjonen til endetarmskreft stadium I-III, og to av de store studiene (Feng 2022-I og 2022-II) undersøkte kun pasienter med lavtliggende svulster (<5 og < 10 cm fra anus). Overførbarheten til norske forhold fra RCTene må vurderes i lys av pasientpopulasjonene som inngikk i studiene. RCTene var også i stor grad utført på spesialiserte senter med høyt volum og svært erfarne operatører. Selv om rektalkirurgien er delvis sentralisert i Norge, er operasjonsvolumene lavere, og kirurgenes erfaring vil ofte være mindre enn i de inkluderte RCTene. Ikke-RCTene undersøkte samlet sett en bredere, og mer uselektert, populasjon. Siden de fleste var registerstudier, rapporterte de trolig resultater fra både erfarne og mindre erfarne kirurger og senter. Det er derfor viktig å se resultater fra RCTer og ikke-RCTer i sammenheng. Resultatene fra ikke-RCTene var stort sett i tråd med RCTene. Et unntak var utfallet reseksjonsmargin for sammenligning av robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon, der RCTene viste en fordel ved robotassistert kirurgi, mens ikke-RCTene ikke viste noen forskjell. Vi kan spekulere i at ulikheter i undersøkte pasientpopulasjoner (for eksempel at en stor andel av pasientene fra RCTene hadde lavtliggende svulster) og/eller at forskjeller i kirurg/-sentererfaring, kan være mulige forklaringer.

Utfall som bør tolkes med særlig forsiktighet

De kliniske ekspertene påpekte at resultater for utfallene operasjonstid og liggetid på sykehus bør tolkes med særlig forsiktighet. Liggetid på sykehus er blant annet knyttet til finansieringsordninger i det enkelte land, og varierer nokså betydelig. I tillegg er det et utfall som forventes å endre seg over tid. De kliniske ekspertene bemerket at liggetid

på sykehus etter rektumoperasjoner i Norge, trolig har gått ned de senere årene som følge av økt fokus på å redusere liggetidene. Operasjonstid er også et utfall som forventes å endre seg over tid etter innføring av nye teknikker, som følge av økende erfaring og forbedret teknikk. Det er også særlig usikkerhet knyttet til utfallet antall fjernede lymfeknuter. Dette utfallet er mer knyttet til operatør og patolog enn til operasjonsteknikk. Resultater for enkeltkomplikasjoner må også tolkes med forsiktighet. For sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon, var disse resultatene var i stor grad basert på funn fra RCTene, der forekomsten av enkeltkomplikasjoner var lav.

Ny teknologi og kirurger i læringsfase

Det er utfordringer knyttet til å evaluere ny teknologi mot veletablerte teknikker. Ny teknologi krever opplæring av kirurger og annet personell, og erfaring og ferdigheter med teknologien kan i stor grad påvirke resultatene. Dette gjelder både den individuelle læringskurven til hver enkelt kirurg og den kollektive læringskurven til det kirurgiske miljøet. Læringskurver kan være lange, avhengige av metode og avhengig av erfaring og ferdigheter med andre metoder. Dette kan komplisere sammenligninger mot veletablerte metoder.

For å sikre en mest mulig rettferdig sammenligning av teknikkene, ekskluderte vi studier som oppga å rapportere resultater fra de første erfaringene med robotassisterte inngrep, og studier der formålet var å undersøke læringskurve. I alle inkluderte RCTer bortsett fra én som ikke gjorde rede for kirurgens erfaring (Baik 2008), var det konkrete krav til at kirurgene måtte ha gjennomført et visst antall inngrep før studiestart (Vedlegg 4). I ikke-RCTene var dette i svært liten grad gjort rede for, og få studier justerte for dette. De fleste studiene var registerstudier, og mest sannsynlig rapporterte de data med fra både erfarne kirurger og kirurger i opplæringsfase, slik at resultatene gjenspeiler «real world».

De fleste studiene i denne metodevurderingen ble utført de første årene etter at robotassistert teknikk ble tatt i bruk. Det kan derfor tenkes at mindre erfaring med robotassistert teknikk kan ha påvirket resultatene. Selv om RCTene hadde et minstekrav til antall gjennomførte inngrep og kirurgene var over den første læringsfasen, hadde kirurgene i flere av studiene betydelig mer erfaring med laparoskopisk teknikk. Sensitivitetsanalysen fra ROLARR-studien (Corrigan 2018), viste at dette hadde betydning for resultatene. Vi vet heller ikke om operatører som utførte robotassistert kirurgi gjennomgående var mer erfarne enn de som utførte inngrep med tradisjonelle metoder, noe som også kan ha påvirket resultatene.

Et annet aspekt ved å vurdere en relativt ny metode som robotassistert kirurgi mot etablerte metoder, som laparoskopi og åpen kirurgi, er at det etter innføring er en kontinuerlig utvikling både av utstyret og den kirurgiske teknikken. I perioden hvor studiene i denne metodevurderingen er gjort, har det kommet nye generasjoner av robot-systemer, og kirurgene har videreutviklet de kirurgiske teknikkene. Ifølge de kliniske fagekspertene, har utvikling i teknikk ved rektumreseksjoner også endret seg for

laparoskopisk og åpen teknikk etter innføring av robotassistert teknikk. Slike forhold kan føre til at generaliserbarheten fra eldre studier blir mindre.

Et eksempel på utvikling over tid er endring i operasjonstid. Analysene i denne metodevurderingen viste lenger operasjonstid med robotassistert teknikk enn ved laparoskopisk kirurgi. Ifølge de kliniske ekspertene er erfaringen at operasjonstiden ved robotassistert kirurgi har gått ned med økende erfaring, og flere anslår at operasjonstiden nå er omtrent lik for robotassistert og laparoskopisk teknikk. Tall hentet ut fra journalsystemet ved UNN Tromsø fra de 50 siste utførte inngrepene (februar 2024), viste at operasjonstiden ved lav, fremre reseksjon var gjennomsnittlig 14 minutter kortere ved robotassistert (3 timer 57 minutter) enn ved laparoskopisk kirurgi (4 timer 11 minutter), mens operasjonstiden ved rektumamputasjon var gjennomsnittlig 13 minutter lenger ved robotassistert (4 timer 24 minutter) enn ved laparoskopisk kirurgi (4 timer 11 minutter). Vi bemerker at disse tallene ikke er justert for eventuelle forskjeller i pasientkarakteristikk og derfor må tolkes med forsiktighet.

Styrker og svakheter ved denne metodevurderingen

En styrke med denne metodevurderingen er at vi har benyttet systematisk metodikk i hele prosessen, med systematisk litteratursøk utført av bibliotekar, og eksplisitte, forhåndsdefinerte inklusjonskriterier. Vi har benyttet anerkjente verktøy for vurdering av systematisk skjevhet, tillit til resultatene og sammenstilling av resultatene i metaanalyser. Arbeidet er beskrevet på en måte som vi mener er transparent og reproduserbar.

En annen styrke er at vi har inkludert både RCTer og ikke-RCTer. Resultater fra RCTer med god metodisk kvalitet tillegges størst vekt da de er designet for å vise kausale sammenhenger. For sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon, var det flere RCTer av god metodisk kvalitet og samlet sett et høyt antall pasienter som inngikk i metaanalysene for de fleste utfallene. Ikke-RCTer kan gi viktig, supplerende informasjon til de randomiserte studiene. De har gjerne undersøkt større, og mindre selekterte, pasientpopulasjoner, slik at resultatene kan være mer representative for klinisk praksis. Det er imidlertid vanskelig å være helt sikker på at forskjeller mellom gruppene skyldes behandlingen og ikke andre ulikheter mellom gruppene. For å redusere risiko for systematiske skjevheter, ekskluderte vi studier med ujusterte data. De fleste ikke-RCTene var fra store pasientregistre. Vi er imidlertid ikke kjent med kvaliteten på de ulike registrene som studiene har hentet data fra, og det kan være svakheter ved disse dataene som vi ikke har identifisert. Det gjelder særlig utfall som overlevelse, hvor studiene i svært liten grad gjorde rede for hvordan data for dødelighet var innhentet.

Vi ekskluderte ikke-RCTer med færre enn 200 deltakere i én studiearm. Dette var et valg vi gjorde av ressurs hensyn, siden vi visste at det var flere RCTer som svarte på problemstillingen og vi hadde identifisert flere store registerstudier. Det er en svakhet, men vi vurderer det som lite sannsynlig at resultatene ville bli vesentlig annerledes dersom vi hadde tatt med de små studiene, særlig i sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon. En mulig ulempe ved dette er at ekskluderte ikke-

RCTer kan ha rapportert utfall som de store registerstudiene ikke gjorde, som for eksempel pasientrapporterte utfallsmål.

Kirurgens ergonomi

En annen svakhet ved metodevurderingen vår er at vi ikke undersøkte hvordan robot-assistert teknikk påvirker kirurgers ergonomi. I et enkelt tilleggssøk (søkeord: «robotic surgery» AND «ergonomic»; Database: PubMed) identifiserte vi imidlertid flere studier som undersøkte kirurgers ergonomi ved robotassistert kirurgi. En stor randomisert multisenterstudie for gynekologisk kreft fant at kirurgene opplevde robotassistert kirurgi som mindre fysisk anstrengende, og robotassistert kirurgi førte til mindre ubehag i hender, armer, nakke og bein enn laparoskopisk kirurgi (67). Også observasjonsstudier av en rekke kirurgiske indikasjoner (inkludert rektumreseksjon), fant klare ergonomiske fordeler ved robotassistert kirurgi sammenlignet med laparoskopisk og åpen kirurgi (68-72). De ergonomiske fordelene ble forklart av at kirurger kunne sitte i god arbeidsstilling ved en brukerkonsoll under robotassisterte inngrep, mens laparoskopi og åpen kirurgi ofte innebar at kirurgen måtte stå i krevende positurer. Dette er spesielt relevant ved rektumreseksjoner, siden disse inngrepene ofte tar lang tid.

Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier

Det finnes flere systematiske oversikter og nettverksmetaanalyser av robotassistert rektumreseksjon. To publikasjoner fra Flynn og medarbeidere fra 2022 og 2023 sammenlignet robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon (73). I likhet med funnene i vår metodevurdering fant de færre konverteringer til åpen kirurgi, lengre operasjonstid og kortere liggetid i sykehus ved robotassistert kirurgi. De fant færre komplikasjoner, noen fordeler i pasientrapporterte utfall og høyere total overlevelse etter robotassistert kirurgi, mens vi ikke fant forskjeller mellom gruppene for disse utfallene. Funnene fra Flynn og medarbeidere er ikke direkte sammenlignbare med våre funn av flere grunner. De undersøkte en bredere populasjon ved å inkludere rektumreseksjoner for både benign og malign indikasjon. De inkluderte også studier som ikke justerte for konfunderende faktorer, og de lagde ikke separate metaanalyser av RCTer og ikke-RCTer slik Cochrane anbefaler.

Khajeh og medarbeidere sammenlignet robotassistert kirurgi med både laparoskopi og åpen rektumreseksjon for endetarmskreft i en systematisk oversikt fra 2023 (74). De fant færre konverteringer til åpen kirurgi og færre pasienter med ufri reseksjonsmargin etter robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi. De fant også noen fordeler ved robotassistert kirurgi for enkelte komplikasjoner, blant annet mindre blodtap og lavere forekomst av infeksjoner.

Resultater fra metodevurderingen viste at det ikke var noen forskjeller i postoperativ anastomoselekkasje mellom robotkirurgi og laparoskopisk kirurgi, hverken fra RCTer eller ikke-RCTer (Vedlegg 6). Tall fra NORGAST (årsrapport for 2023) viser imidlertid at forekomst av anastomoselekkasje var 10 % blant pasienter operert med robotkirurgi i perioden 2021-23 mot 5 % blant pasienter som ble operert med konvensjonell laparo-

skopi. Det var imidlertid større andel pasienter i robotgruppen som ikke fikk avlastende stomi enn i gruppen operert med konvensjonell laparoskopi. Det er kjent at avlastende stomi reduserer risikoen for reoperasjon for anastomoselekkasje, og trolig er dette hovedgrunnen til den observerte forskjellen i lekkasjerate. Forskjeller i forekomst av anastomoselekkasje mellom operasjonsmetodene forklares dermed trolig ikke av operasjonsmetode, men av endret praksis i bruk av avlastende stomi.

Helseøkonomi

Regjeringens melding om prioritering i spesialisthelsetjenesten anbefaler kvalitetsjusterte leveår som mål for vurdering av nytte, og kostnad-nytte-analyse for vurdering av ressursbruk i forhold til nytte ved evaluering av helsetiltak (60). I vår oppsummering av klinisk effekt fant vi ikke forskjeller i helseeffekter mellom de relevante kirurgiske alternativene som vi anså relevante for å gjennomføre en kostnad-nytte-analyse.

I denne metodevurderingen har vi utført en forenklet vurdering av kostnader forbundet med de aktuelle kirurgiske metodene. Mangel på data gjorde det imidlertid vanskelig å skaffe pålitelig informasjon om bruk av ulike ressurser for de aktuelle metodene. Vi forsøkte å bruke de mest relevante, tilgjengelige kildene for beregning av kostnader.

Ifølge våre fageksperter er det betydelig variasjon i organisering og gjennomføring av rektumreseksjoner for endetarmskreft i norske sykehus. Det betyr at sykehusene kan ha ulike kostnadsstrukturer. Vi presenterte derfor nasjonale gjennomsnittlige kostnader per sykehusopphold, basert på KPP-modellen for 2022. Kostnad per sykehusopphold (uten investeringskostnader) var høyest for pasientene som fikk åpen kirurgi (ca. NOK 337 420), og var lavest for pasienter som fikk laparoskopi (ca. NOK 221 550). Kostnad per sykehusopphold ved robotassistert kirurgi var på ca. 264 050. Disse kostnadsforskjellene kan skyldes både forskjeller mellom pasientgruppene og selve operasjonsteknikkene.

Vi har ikke karakteristika for pasientene som inngikk i KPP-modellen, men vi har fått pasientkarakteristika for endetarmskreftpasienter fra NORGAST-registeret fra samme periode (2022). Utvalgte pasientkarakteristika vises i Tabell 9. Andel pasienter med fedme og komorbiditet var høyest blant pasienter som fikk åpen rektumreseksjon. Det var også flere pasienter som hadde fått neoadjuvant behandling og færre som hadde fått ny anastomose blant pasientene som fikk åpen rektumreseksjon. Samlet sett illustrerer dette at pasienter som fikk åpen rektumreseksjon var sykere og oftere hadde lave tumorer som krevde rektumamputasjon enn pasienter som fikk robotassistert rektumreseksjon. Forskjellene mellom pasienter som fikk robotassistert og laparoskopi var mindre (Tabell 9), men også disse forskjellene illustrerer at det er en betydelig seleksjon i valg av operasjonsteknikk for endetarmskreftpasienter i norsk praksis.

Kostnadene gir derfor et godt bilde av hva operasjonene koster for de pasientgruppene som tilbys operasjonsteknikkene i dagens norske praksis, men er ikke egnet til å sammenligne kostnadene for selve operasjonsteknikkene. For å sammenligne kostnader for

operasjonsteknikkene bør resultatene justeres for pasientkarakteristika. Slik justering krever tilgang til data på individnivå, noe vi ikke har.

En helseøkonomisk analyse ble imidlertid gjennomført i ROLARR-studien (26). I ROLARR-studien ble pasientene randomisert til robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon, og de to pasientgruppene var derfor svært like. Analyser fra denne studien viste også høyere kostnad for robotassistert rektumreseksjon enn for laparoskopisk rektumreseksjon (uten investeringskostnad). Forfatterne oppgav at kostnadsforskjellen var et resultat av lengre operasjonstid og høyere kostnader til forbruksmateriell ved robotassistert kirurgi.

Tabell 9. Pasientkarakteristika for endetarmskreftpasienter operert med robotassistert, laparoskopisk og åpen rektumreseksjon i 2022

Pasientkarakteristika	Operasjonsteknikk		
	Robotassistert (n = 447)	Laparoskopi (n = 373)	Åpen (n = 57)
Andel med fedme grad I-III (BMI: 30-50)	17,0 %	14,3 %	25,0 %
Andel med komorbiditet (ASA score \geq 3)	29,0 %	35,9 %	42,1 %
Andel med neoadjuvant behandling *	43,2 %	26,0 %	66,7 %
Andel gitt ny anastomose	60,4 %	64,3 %	40,4 %

* kjemoterapi, stråleterapi eller begge

Kilde: NORGAST, upubliserte data. Rapportforfatterne er selv ansvarlig for tolkning og rapportering av dataene.

Investeringskostnader er ikke inkludert i beregningen av kostnad per pasient/sykehusopphold. Frem til nå har det vært mangel på konkurranse i markedet for robotkirurgi-system (kun en leverandør i Norge), og robotassistert kirurgi er fortsatt forbundet med meget høye kostnader knyttet til både anskaffelse og drift. Videre finnes det ikke en nasjonal anbudsprosess for innkjøp av robotsystemer. Våre beregninger er derfor basert på historiske, konfidensielle tilbudspriser, mottatt av Helse Sør-Øst RHF før det fantes reell konkurranse i markedet. Disse prisene gjenspeiler heller ikke eventuelle geografiske variasjoner. Vi har forsøkt å få tilgang til tilbudspriser fra andre sykehus og regionale helseforetak, men vi har ikke fått tilgang til slik informasjon. Det er imidlertid en forventning om at kostnadene knyttet til investering og drift ved robotassistert kirurgi vil reduseres fremover som følge av en reell konkurranse i markedet.

Vi er kjent med at leverandøren tilbyr ulike typer pris-volum rabatter og også avtaler med tilbakebetalingsløsninger knyttet til volum. Investeringskostnader (innkjøp av robotsystem, eller laparoskopi-system) kan dermed være knyttet prismessig til antall operasjoner. Vi hadde ikke tilgang til tilbudspriser som er knyttet til antall operasjoner og antall robotsystemer, noe som kan medføre overestimering av investeringskostnader for robotsystemer. Det bør også tas med i betraktningen at historisk har kostnader til robotsystemer vært i euro (og ikke i NOK), noe som har medført betydelig valuta-risiko.

Basert på historiske tilbudspriser fra Helse Sør-Øst RHF, viste vårt anslag at investeringskostnader for robot (da Vinci modell Xi singel) var NOK [redacted] og NOK [redacted] per prosedyre, ved henholdsvis 400 eller 200 prosedyrer per år. Tilsvarende var investeringskostnader for laparoskopi NOK [redacted] og NOK [redacted] per prosedyre ved henholdsvis 400 og 200 prosedyrer per år. Dette betyr at det er vesentlig dyrere å tilby robotkirurgi på et sykehus som kan gjennomføre 200 operasjoner per år. Et lavere antall operasjoner kan for eksempel forklares av lavt tilfang av pasienter eller lite hensiktsmessig organisering.

En begrensning ved kostnadsestimatene basert på KPP-modellen er at de beregnede kostnadene er avhengig av riktig registrering av de relevante helsetilstands- og prosedyrekodene fra helseforetakene. I tillegg gir kostnadsestimatene ikke en oversikt over kostnader for enkeltkomponentene. Vi har derfor forsøkt å få detaljerte kostnader fra flere norske sykehus, men det var kun Sykehuset Innlandet Hamar som delte informasjon om de relevante kostnadskomponentene.

På grunn av variasjon i gjennomføringen av rektumreseksjoner, organisering og variasjon i enhetspriser, er de beregnede kostnadene fra Sykehuset Innlandet Hamar ikke nødvendigvis representative for hele Norge. Ifølge informasjonen fra Sykehuset Innlandet Hamar, var både kostnader knyttet til forbruksmateriell og service per prosedyre høyere for robotassistert enn for laparoskopisk kirurgi, henholdsvis på omtrent NOK [redacted] vs. [redacted], og NOK [redacted] vs. NOK [redacted]. Helse Sør-Øst har beregnet at driftskostnadene (kostnadene knyttet til forbruksmateriell og service) for robotassistert kirurgi, utgjorde ca. tre fjerdedeler av livsløpskostnadene ved bruk av robotassistert kirurgi (65). Forbruksmateriell utgjorde over 60 % av livsløpskostnaden, mens servicekostnadene utgjorde i underkant av 15 % (65).

En mulig begrensning ved vår rapport er at kostnader til konvertering ikke ble inkludert. Ettersom konverteringsratene er svært lave i Norge vurderer vi imidlertid at kostnader knyttet til konvertering uansett ikke ville endre vår konklusjon for kostnadsforskjeller mellom robotassistert og laparoskopisk kirurgi. Dette er særlig relevant med hensyn til drifts- og investeringskostnader knyttet til innkjøp av robotsystemer.

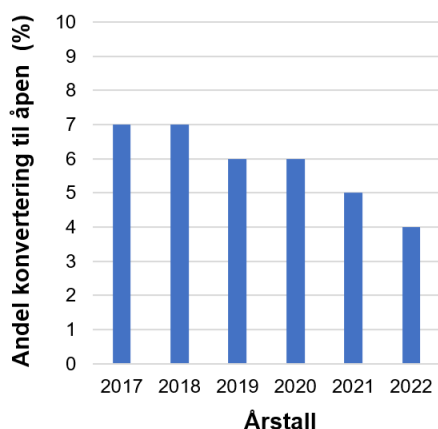
På grunn av manglende data har vi ikke presentert opplæringskostnader som en separat kostnadskomponent. Imidlertid blir kostnadene knyttet til opplæring, som dekkes av kirurgiske avdelinger, fordelt blant de opererte pasientene, og skal dermed være inkludert i KPP-analysene.

Resultatenes betydning for praksis

Selv om robotassistert rektumreseksjon har blitt en etablert metode for behandling av endetarmskreft i Norge, har ikke klinisk effekt og økonomiske aspekter ved metoden blitt sammenlignet med relevante kirurgiske alternativer i en norsk kontekst.

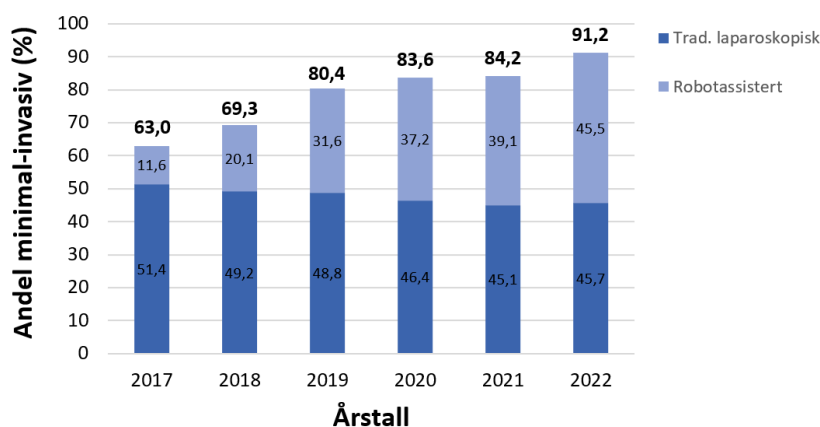
I denne metodevurderingen fant vi blant annet at robotassistert kirurgi førte til noe færre konverteringer til åpen kirurgi enn laparoskopi (22 færre konverteringer per

1000 operasjoner). Konverteringer er assosiert med komplikasjoner og reoperasjoner (49), og det er derfor et mål at konverteringsraten skal være lav (7). I 2022 var konverteringsraten for hele Norge på 4 %, og åtte av 18 rapporterende sykehus hadde ingen konverteringer. Dette er godt under det nasjonale målet på 10 % (7). Konverteringsratene har vært lave i Norge i flere år, og det har vært en trend med nedgang i konverteringsrater de siste årene (Figur 41).



Figur 41. Prosentvis andel rektumreseksjoner som ble påbegynt robotassistert eller med laparoskopi som ble konvertert til åpen kirurgi. Tallene er hentet fra norsk register for gastrokirurgi (NORGAST) (7;75-79).

I tråd med nasjonale mål har andelen rektumreseksjoner som gjøres minimalt invasivt økt de siste årene (Figur 42) (5). I samme periode har andelen rektumreseksjoner som gjøres med laparoskopi vært relativt stabil, mens andelen rektumreseksjoner som gjøres robotassistert har økt betydelig (Figur 42). Økningen i minimalt invasive inngrep er følgelig et resultat av økt bruk av robotassistert kirurgi.



Figur 42. Andel rektumreseksjoner som ble gjort minimalt invasivt (laparoskopi eller robotassistert) for endetarmskreft i Norge i perioden 2017–2022. Tallene er hentet fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft (5;11;12).

Utstrakt bruk av mini invasiv kirurgi og lave konverteringsrater ved rektumreseksjon fører til at kirurgene får mindre erfaring med åpen kirurgi. Vi er kjent med at sykehus som har god tilgang på robot kun utfører rektumreseksjoner robotassistert og har slut-

tet med tradisjonell laparoskopi. Sykehus som har begrenset tilgang til robot for rektumreseksjoner, benytter alle tre operasjonsteknikkene og trenger dermed kirurger som behersker alle disse teknikkene.

Robotassistert kirurgi tas i bruk for stadig flere indikasjoner innenfor mage-tarm kirurgi og andre fagområder. Dette er både en nasjonal og internasjonal trend. Det kan se ut til at utvidelsene ikke alltid er basert på grundige vurderinger av dokumentert effekt eller kostnadseffektivitet. Dette kan gjøre det utfordrende å prioritere tilgang til robotkirurgisystemer mellom ulike indikasjoner. Innføring av robotsystemer har en rekke implikasjoner for det enkelte sykehus, men også for spesialisthelsetjenesten i et større perspektiv. I et nasjonalt strategiarbeid bør andre aspekter, som organisatoriske konsekvenser, kirurgenes erfaringer og preferanser og flere andre forhold tas med i vurderingene av prioriteringer mellom indikasjoner og omfang av bruk av robotkirurgi.

Investeringskostnader for robotassistert kirurgi var betydelig høyere enn for laparoskopi og åpen kirurgi. Investeringskostnaden for robotassistert kirurgi fordeles på antall operasjoner over robotsystemets levetid. Bidraget fra investeringskostnaden til kostnad per operasjon avhenger derfor av antallet operasjoner som utføres. Det betyr at det er dyrere å tilby robotkirurgi ved sykehus som bare kan gjennomføre et begrenset antall robotassisterte operasjoner. God kapasitetsutnyttelse og tilstrekkelig pasienttilfang er derfor viktig for å kunne drifte effektivt.

Vi fant videre at gjennomsnittlig kostnad per sykehusopphold (uten investeringskostnad) var høyere for pasienter som fikk robotassistert rektumreseksjon enn for pasienter som fikk laparoskopisk rektumreseksjon. Som diskutert over er det noen usikkerheter knyttet til om prisforskjellen skyldes forskjeller mellom pasientgruppene eller selve operasjonsteknikken. Det er likevel verdt å merke seg at kostnader til forbruksmateriell og service var betydelig høyere for robotassistert enn for laparoskopisk rektumreseksjon. Disse kostnadsforskjellene er direkte knyttet til operasjonsteknikk. KPP-dataene viste også at kostnad per operasjon (uten investeringskostnad) var høyere for pasienter som fikk åpen rektumreseksjon enn for pasienter som fikk robotassistert rektumreseksjon. Denne prisforskjellen kan skyldes at pasienter som fikk åpen kirurgi var mer kompliserte/syke enn pasientene som fikk robotassistert kirurgi (som diskutert over). Det er likevel verdt å merke seg at kostnader til forbruksmateriell og service nødvendigvis er høyere for robotassistert enn for åpen rektumreseksjon (uavhengig av eventuelle forskjeller i pasientgruppe).

Tiltak i norsk helsetjeneste skal vurderes basert på prioriteringskriteriene. Disse kriteriene vil vanligvis bli kvantifisert i en metodevurdering, gjennom en helseøkonomisk evaluering. Med hensyn til nyttekriteriet, viste vår metodevurdering at det ikke var vesentlige forskjeller i helseeffekter ved robotassistert rektumreseksjon sammenlignet med laparoskopi. I denne situasjonen, er det ikke nødvendig å beregne en kostnad per kvalitetsjusterte leveår, og det er heller ikke aktuelt å beregne sykdommens alvorlighetsgrad. Investeringskostnader og kostnader knyttet til forbruksmateriell og service var høyere ved robotassistert enn ved laparoskopisk rektumreseksjon, noe som medfører at metoden ikke oppfyller prioriteringskriteriet om ressursbruk. Kostnader som

hentes fra KPP er imidlertid usikre på grunn av pasientsелеksjon til ulike kirurgiske alternativenes.

Kunnskapshull

For sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon var dokumentasjonen av pasientrapporterte utfall som seksualfunksjon og livskvalitet svak, og slike utfall var i svært liten grad rapportert etter lengre oppfølgingstid (>6 måneder). Kunnskapsgrunnlaget for tilbakefall og langtidsoverlevelse var også svakt. Feng 2022-II, RCTen som inkluderte flest pasienter, har tilbakefall etter tre år som primært endepunkt. Det er ventet at disse resultatene skal være klare i siste del av 2024. Det blir spennende å se resultater fra denne studien, særlig i lys av at RCTene viste færre pasienter med ufrie marginer (CRM) etter robotassistert kirurgi. Det er behov for flere og store studier som undersøker langtidsoverlevelse (minst fem år).

Selv om vi fant mange studier som svarte på problemstillingene for sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk teknikk, er det usikkerhet knyttet til overføringsverdi. Det er behov for norske og nordiske studier som kontrollerer tilstrekkelig for konfunderende faktorer. Slike studier vil være av særlig relevans da de i større grad vil være overførbare til norske forhold. Det norske kvalitetsregisteret NORGAST, som nå har svært høy dekningsgrad, vil gi muligheter for å undersøke endringer og utvikling over tid for en rekke relevante kliniske utfall, med data som representerer norsk klinisk praksis.

Vi fant ingen studier som rapporterte varig stomi etter robotassisterte og laparoskopiske inngrep. En pågående, norsk studie, vil muligens gi svar på dette. «Norwegian stoma trial» er en multisenterstudie som planlegger inklusjon av 400 pasienter operert for endetarmskreft i norske sykehus (80). I studien vil de undersøke bruk av avlastende og permanent stomi, og evaluere sammenheng med komplikasjoner og livskvalitet. Studien ser ikke ut til å ha som hovedintensjon å sammenligne robotassistert og laparoskopisk kirurgi, så det er usikkert hvorvidt denne problemstillingen vil bli undersøkt.

Det mangler god dokumentasjon for direkte sammenligninger av robotassistert og åpen kirurgi for relevante kliniske utfall. Vi har ikke funnet registrerte pågående studier som undersøker denne problemstillingen, og anser det som lite sannsynlig at det vil gjennomføres randomiserte studier av disse to teknikkene i fremtiden.

Det er behov for en norsk studie som studerer kostnadene ved de aktuelle kirurgiske metodene basert på en mikrokostnadsanalyse, hvor underliggende pasientgrupper justeres for ulikheter i pasientkarakteristika.

Konklusjon

For sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk kirurgi for endetarmskreft, fant vi at robotassistert rektumreseksjon førte til færre konverteringer til åpen kirurgi. Videre medførte trolig robotassistert kirurgi lengre operasjonstid, kortere liggetid og færre pasienter med ufri reseksjonsmargin enn laparoskopi. Vi fant at det trolig ikke var forskjeller i korttidskomplikasjoner eller blærefunksjon mellom gruppene. Det så ut til å være liten eller ingen forskjell i langtidsoverlevelse (total overlevelse etter tre år), men disse resultatene var usikre.

For sammenligningen av robotassistert og åpen kirurgi var dokumentasjonsgrunnlaget betydelig svakere. Vi inkluderte studier fra ett amerikansk pasientregister og fant kun resultater for noen av utfallene vi ønsket å undersøke.

Investeringskostnader og kostnader knyttet til forbruksmateriell og service var betydelig høyere for robotassistert enn for laparoskopisk og åpen rektumreseksjon. Totalkostnaden per sykehusopphold uten investeringskostnader, var også høyere for robotassistert enn for laparoskopisk kirurgi. Mulige forskjeller i pasientpopulasjoner gjør imidlertid resultatene usikre. Basert på tilgjengelig informasjon om effekt og kostnader virker det lite sannsynlig at robotassistert kirurgi er et kostnadseffektivt alternativ til laparoskopi. For sammenligning med åpen kirurgi kunne vi ikke konkludere med hensyn til kostnadseffektivitet.

Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2022 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2023. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2022/cin_report-2022.pdf
2. Klepp O, Hofslie E. Endetarmskreft i Store medisinske leksikon[lest 22.12]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/endetarmskreft>
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm [nettdokument]. Faglig oppdatert 20. desember 2023 utg. Oslo: Helsedirektoratet; Helsedirektoratet; 2017. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm-handlingsprogram>
4. Helsedirektoratet. Kreft i tykktarm og endetarm – handlingsprogram[lest 01.03.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm-handlingsprogram/kirurgisk-behandling-av-endetarmskreft-uten-fjernmetastaser/kirurgisk-teknikk>
5. Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Oslo: Kreftregisteret; 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2023/arsrapport-2022-nasjonalt-kvalitetsregister-for-tykk-og-endetarmskreft.pdf>
6. Surgical treatment of rectal cancer: UpoDate [oppdatert 30.08.2023; lest 29.08.2023]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate-com.proxy.helsebiblioteket.no/contents/surgical-treatment-of-rectal-cancer?search=rectal%20cancer%20apr&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
7. Norsk register for gastrokirurgi (NORGAST). Årsrapport 2022. Tromsø: Universitetssykehuset i Nord-Norge; 2023. Tilgjengelig fra: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2023-06/A%CC%8Ar rapport%202022%20NoRGast_0.pdf
8. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, Beets GL, Pierie JP, Wiggers T, Breukink S. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014;(4):Cd005200. DOI: 10.1002/14651858.CD005200.pub3
9. Ryan OK, Ryan EJ, Creavin B, Rausa E, Kelly ME, Petrelli F, et al. Surgical approach for rectal cancer: A network meta-analysis comparing open, laparoscopic,

- robotic and transanal TME approaches. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(2):285-95. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.06.037
10. Braga M, Vignali A, Gianotti L, Zuliani W, Radaelli G, Gruarin P, et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg* 2002;236(6):759-66; discussion 67. DOI: 10.1097/01.Sla.0000036269.60340.Ae
 11. Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft, Årsrapport 2021. Krefregisteret; 2022. ISBN 978-82-473-0099-2. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2022/arsrapport-2021-nasjonalt-kvalitetsregister-for-tykk--og-endetarmskreft.pdf>
 12. Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft, Årsrapport 2020. Krefregisteret; 2021. ISBN 978-82-473-0099-2. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2021/arsrapport-nasjonalt-kvalitetsregister-for-tykk--og-endetarmskreft-2020.pdf>
 13. Oppdragstekst i Nye Metoder: Robotassistert kirurgi til bruk ved prokterectomi: Nye metoder [lest 22.11.23]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/robotassistert-kirurgi-indikasjon-vi>
 14. Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet. 4. reviderte utg. Oslo: Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/slik-oppsummerer-vi-forskning-2018v2-endret-2021.pdf>
 15. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 6.2: Cochrane Collaboration; 2021. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/handbook>
 16. Risstad H, Gaustad JV, Hagen G, Hestevik CH, Harboe I, Hamidi V. Prosjektplan robotassistert rektumreseksjon. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/aktiv/robotassistert-rektumreseksjon-ved-endetarmskreft/>
 17. Risstad H, Gaustad JV, Hagen G, Hestevik CH, Harboe I, Hamidi V. Robot-assisted rectal resection for rectal cancer. (INAHTA) IHD; 2023. Tilgjengelig fra: <https://database.inahta.org/article/23431>
 18. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
 19. Sterne JAC, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919
 20. 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;14:135. DOI: 10.1186/1471-2288-14-135
 21. Weir CJ, Butcher I, Assi V, Lewis SC, Murray GD, Langhorne P, Brady MC. Dealing with missing standard deviation and mean values in meta-analysis of continuous outcomes: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2018;18(1):25. DOI: 10.1186/s12874-018-0483-0
 22. RevMan 5 (Review Manager). Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
 23. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026

24. GRADEpro Guideline Development Tool: McMaster University and Evidence Prime Inc [lest 18.06.23]. Tilgjengelig fra: www.gradepro.org
25. Schönemann HJ HJ, Vist GE, Glasziou P, Akl EA, Skoetz N, Guyatt GH. Chapter 14: Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. . I: Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors), red. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 64 (updated August 2023): Cochrane; 2023. Tilgjengelig fra: www.training.cochrane.org/handbook
26. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, Croft J, Corrigan N, Copeland J, et al. Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017;318(16):1569-80. DOI: 10.1001/jama.2017.7219
27. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, Croft J, Corrigan N, Copeland J, et al. Efficacy and Mechanism Evaluation. I: Robotic-assisted surgery compared with laparoscopic resection surgery for rectal cancer: the ROLARR RCT. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547017/> doi: 10.3310/eme06100
28. Corrigan N, Marshall H, Croft J, Copeland J, Jayne D, Brown J. Exploring and adjusting for potential learning effects in ROLARR: a randomised controlled trial comparing robotic-assisted vs. standard laparoscopic surgery for rectal cancer resection. *Trials* 2018;19(1):339. DOI: 10.1186/s13063-018-2726-0
29. Tolstrup R, Funder JA, Lundbeck L, Thomassen N, Iversen LH. Perioperative pain after robot-assisted versus laparoscopic rectal resection. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(3):285-9. DOI: 10.1007/s00384-017-2943-0
30. Bolton WS, Chapman SJ, Corrigan N, Croft J, Collinson F, Brown JM, Jayne DG. The Incidence of Low Anterior Resection Syndrome as Assessed in an International Randomized Controlled Trial (MRC/NIHR ROLARR). *Ann Surg* 2021;274(6):e1223-e9. DOI: 10.1097/sla.0000000000003806
31. Feng Q, Yuan W, Li T, Tang B, Jia B, Zhou Y, et al. Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer (REAL): short-term outcomes of a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(11):991-1004. DOI: 10.1016/s2468-1253(22)00248-5
32. Feng Q, Tang W, Zhang Z, Wei Y, Ren L, Chang W, et al. Robotic versus laparoscopic abdominoperineal resections for low rectal cancer: A single-center randomized controlled trial. *J Surg Oncol* 2022;126(8):1481-93. DOI: 10.1002/jso.27076
33. Baik SH, Ko YT, Kang CM, Lee WJ, Kim NK, Sohn SK, et al. Robotic tumor-specific mesorectal excision of rectal cancer: short-term outcome of a pilot randomized trial. *Surg Endosc* 2008;22(7):1601-8. DOI: 10.1007/s00464-008-9752-z
34. Kim MJ, Park SC, Park JW, Chang HJ, Kim DY, Nam BH, et al. Robot-assisted Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer: A Phase II Open Label Prospective Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2018;267(2):243-51. DOI: 10.1097/sla.0000000000002321
35. Park JS, Lee SM, Choi GS, Park SY, Kim HJ, Song SH, et al. Comparison of Laparoscopic Versus Robot-Assisted Surgery for Rectal Cancers: The COLRAR Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2023;278(1):31-8. DOI: 10.1097/sla.0000000000005788
36. Ackerman SJ, Daniel S, Baik R, Liu E, Mehendale S, Tackett S, Hellan M. Comparison of complication and conversion rates between robotic-assisted and laparoscopic rectal resection for rectal cancer: which patients and providers could benefit most from robotic-assisted surgery? *J Med Econ* 2018;21(3):254-61. DOI: 10.1080/13696998.2017.1396994

37. Burghgraef TA, Hol JC, Rutgers ML, Crolla R, van Geloven AAW, Hompes R, et al. Laparoscopic Versus Robot-Assisted Versus Transanal Low Anterior Resection: 3-Year Oncologic Results for a Population-Based Cohort in Experienced Centers. *Ann Surg Oncol* 2022;29(3):1910-20. DOI: 10.1245/s10434-021-10805-5
38. Burghgraef TA, Crolla R, Verheijen PM, Fahim M, van Geloven A, Leijtens JWA, et al. Robot-Assisted Total Mesorectal Excision Versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision: A Retrospective Propensity Score-Matched Cohort Analysis in Experienced Centers. *Dis Colon Rectum* 2022;65(2):218-27. DOI: 10.1097/dcr.0000000000002031
39. Cho MS, Baek SJ, Hur H, Min BS, Baik SH, Lee KY, Kim NK. Short and long-term outcomes of robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a case-matched retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(11):e522. DOI: 10.1097/md.0000000000000522
40. Crippa J, Grass F, Achilli P, Mathis KL, Kelley SR, Merchea A, et al. Risk factors for conversion in laparoscopic and robotic rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2020;107(5):560-6. DOI: 10.1002/bjs.11435
41. Crippa J, Grass F, Dozois EJ, Mathis KL, Merchea A, Colibaseanu DT, et al. Robotic Surgery for Rectal Cancer Provides Advantageous Outcomes Over Laparoscopic Approach: Results From a Large Retrospective Cohort. *Ann Surg* 2021;274(6):e1218-e22. DOI: 10.1097/sla.0000000000003805
42. Emile SH, Horesh N, Freund MR, Garoufalia Z, Gefen R, Silva-Alvarenga E, et al. Outcomes of laparoscopic versus robotic-assisted resection of T4 rectal cancer: propensity score-matched analysis of a national cancer database. *Br J Surg* 2023;110(2):242-50. DOI: 10.1093/bjs/znac396
43. Hopkins MB, Geiger TM, Bethurum AJ, Ford MM, Muldoon RL, Beck DE, et al. Comparing pathologic outcomes for robotic versus laparoscopic Surgery in rectal cancer resection: a propensity adjusted analysis of 7616 patients. *Surg Endosc* 2020;34(6):2613-22. DOI: 10.1007/s00464-019-07032-1
44. Horsey ML, Parascandola SA, Sparks AD, Hota S, Ng M, Obias V. The impact of surgical approach on short- and long-term outcomes after rectal cancer resection in elderly patients: a national cancer database propensity score matched comparison of robotic, laparoscopic, and open approaches. *Surg Endosc* 2022;36(2):1269-77. DOI: 10.1007/s00464-021-08401-5
45. Hyde LZ, Baser O, Mehendale S, Guo D, Shah M, Kiran RP. Impact of surgical approach on short-term oncological outcomes and recovery following low anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2019;21(8):932-42. DOI: 10.1111/codi.14677
46. Kethman WC, Bingmer KE, Ofshteyn A, Charles R, Stein SL, Dietz D, Steinhagen E. Effects of surgical approach on short- and long-term outcomes in early-stage rectal cancer: a multicenter, propensity score-weighted cohort study. *Surg Endosc* 2022;36(8):5833-9. DOI: 10.1007/s00464-022-09033-z
47. Kim J, Baek SJ, Kang DW, Roh YE, Lee JW, Kwak HD, et al. Robotic Resection is a Good Prognostic Factor in Rectal Cancer Compared with Laparoscopic Resection: Long-term Survival Analysis Using Propensity Score Matching. *Dis Colon Rectum* 2017;60(3):266-73. DOI: 10.1097/dcr.0000000000000770
48. Matsuyama T, Endo H, Yamamoto H, Takemasa I, Uehara K, Hanai T, et al. Outcomes of robot-assisted versus conventional laparoscopic low anterior resection in patients with rectal cancer: propensity-matched analysis of the National Clinical Database in Japan. *BJS Open* 2021;5(5). DOI: 10.1093/bjsopen/zrab083
49. Myrseth E, Nymo LS, Gjessing PF, Kørner H, Kvaløy JT, Norderval S. Lower conversion rate with robotic assisted rectal resections compared with conventional laparoscopy; a national cohort study. *Surg Endosc* 2022;36(5):3574-84. DOI: 10.1007/s00464-021-08681-x

50. Pinar I, Fransgaard T, Thygesen LC, Gögenur I. Long-Term Outcomes of Robot-Assisted Surgery in Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25(13):3906-12. DOI: 10.1245/s10434-018-6862-2
51. Speicher PJ, Englum BR, Ganapathi AM, Nussbaum DP, Mantyh CR, Migaly J. Robotic Low Anterior Resection for Rectal Cancer: A National Perspective on Short-term Oncologic Outcomes. *Ann Surg* 2015;262(6):1040-5. DOI: 10.1097/sla.0000000000001017
52. Sujatha-Bhaskar S, Jafari MD, Gahagan JV, Inaba CS, Koh CY, Mills SD, et al. Defining the Role of Minimally Invasive Proctectomy for Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2017;266(4):574-81. DOI: 10.1097/sla.0000000000002357
53. Sun Z, Kim J, Adam MA, Nussbaum DP, Speicher PJ, Mantyh CR, Migaly J. Minimally Invasive Versus Open Low Anterior Resection: Equivalent Survival in a National Analysis of 14,033 Patients With Rectal Cancer. *Ann Surg* 2016;263(6):1152-8. DOI: 10.1097/sla.0000000000001388
54. Ye SP, Zhu WQ, Liu DN, Lei X, Jiang QG, Hu HM, et al. Robotic- vs laparoscopic-assisted proctectomy for locally advanced rectal cancer based on propensity score matching: Short-term outcomes at a colorectal center in China. *World J Gastrointest Oncol* 2020;12(4):424-34. DOI: 10.4251/wjgo.v12.i4.424
55. Zhang GQ, Sahyoun R, Stem M, Lo BD, Rajput A, Efron JE, et al. Operative Approach Does Not Impact Radial Margin Positivity in Distal Rectal Cancer. *World J Surg* 2021;45(12):3686-94. DOI: 10.1007/s00268-021-06278-y
56. Chapman BC, Edgcomb M, Gleisner A, Vogel JD. Outcomes in rectal cancer patients undergoing laparoscopic or robotic low anterior resection compared to open: a propensity-matched analysis of the NCDB (2010-2015). *Surg Endosc* 2020;34(11):4754-71. DOI: 10.1007/s00464-019-07252-5
57. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992;148(5):1549-57; discussion 64. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36966-5
58. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822-30. DOI: 10.1016/s0090-4295(97)00238-0
59. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, Emmertsen KJ, Espin E, Jimenez LM, et al. International validation of the low anterior resection syndrome score. *Ann Surg* 2014;259(4):728-34. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31828fac0b
60. Helse- og omsorgsdepartementet. Verdier i pasientens helsetjeneste: Melding om prioritering. 2016. Meld. St. 34 (2015–2016). Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>
61. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler: Gyldig fra 01.01.2018 [oppdatert 21.12.17; lest 23.01.24]. Tilgjengelig fra: <https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/retningslinjer-18.10.2021.pdf>
62. Bandlien J, Personlig kommunikasjon. Helsedirektoratet 2024.
63. Helsedirektoratet. Nasjonal spesifikasjon for modellering av kostnad per pasient beregninger i sykehus: Helsedirektoratet [lest 23.01.24]. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/kostnadsvektter/_attachment/inline/a8d08d01-39f7-4b75-9cf0-

[532a68de19dc:9c7ff3639f25fdc36a2f435b688c05c6e9d56b6d/Nasjonal%20s
pesifikasjon%20for%20KPP-modellering%202023.PDF](https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-legemidler/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase)

64. Rekkedal LM, avdelingssjef kirurgisk avdeling Sykehuset Innlandet Hamar. Personlig kommunikasjon. Januar 2024.
65. Torvund ÅK, rådgiver Teknologi- og innovasjonsklinikken, medisinsk teknologisk avdeling, seksjon for plan- og anskaffelse, Oslo universitetssykehus HF. Personlig kommunikasjon. Januar 2024.
66. Direktoratet for medisinske produkter. Enhetskostnadsdatabase. Direktoratet for medisinske produkter. [Internet]. 2024. Tilgjengelig fra: <https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-legemidler/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>
67. Hotton J, Bogart E, Le Deley MC, Lambaudie E, Narducci F, Marchal F. Ergonomic Assessment of the Surgeon's Physical Workload During Robot-Assisted Versus Standard Laparoscopy in a French Multicenter Randomized Trial (ROBOGYN-1004 Trial). *Ann Surg Oncol* 2023;30(2):916-23. DOI: 10.1245/s10434-022-12548-3
68. Krämer B, Neis F, Reisenauer C, Walter C, Brucker S, Wallwiener D, et al. Save our surgeons (SOS) - an explorative comparison of surgeons' muscular and cardiovascular demands, posture, perceived workload and discomfort during robotic vs. laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet* 2023;307(3):849-62. DOI: 10.1007/s00404-022-06841-5
69. Shugaba A, Lambert JE, Bampouras TM, Nuttall HE, Gaffney CJ, Subar DA. Should All Minimal Access Surgery Be Robot-Assisted? A Systematic Review into the Musculoskeletal and Cognitive Demands of Laparoscopic and Robot-Assisted Laparoscopic Surgery. *J Gastrointest Surg* 2022;26(7):1520-30. DOI: 10.1007/s11605-022-05319-8
70. Monfared S, Athanasiadis DI, Umana L, Hernandez E, Asadi H, Colgate CL, et al. A comparison of laparoscopic and robotic ergonomic risk. *Surg Endosc* 2022;36(11):8397-402. DOI: 10.1007/s00464-022-09105-0
71. Bigham JJ, Chang EK, Sorensen M, Chansky HA, Telfer S. Using Wearable Technology to Measure the Association Between Neck Posture and Pain During Urologic Open and Robotic Surgery. *J Endourol* 2021;35(11):1710-5. DOI: 10.1089/end.2021.0260
72. Norasi H, Hallbeck MS, Elli EF, Tollefson MK, Harold KL, Pak R. Impact of preferred surgical modality on surgeon wellness: a survey of workload, physical pain/discomfort, and neuromusculoskeletal disorders. *Surg Endosc* 2023;37(12):9244-54. DOI: 10.1007/s00464-023-10485-0
73. Flynn J, Larach JT, Kong JCH, Rahme J, Waters PS, Warriar SK, Heriot A. Operative and oncological outcomes after robotic rectal resection compared with laparoscopy: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg* 2023;93(3):510-21. DOI: 10.1111/ans.18075
74. Khajeh E, Aminizadeh E, Dooghaie Moghadam A, Nikbakhsh R, Goncalves G, Carvalho C, et al. Outcomes of Robot-Assisted Surgery in Rectal Cancer Compared with Open and Laparoscopic Surgery. *Cancers (Basel)* 2023;15(3). DOI: 10.3390/cancers15030839
75. Norsk register for gastrokirurgi (NORGAST). Årsrapport 2021. Tromsø: Universitetssykehuset Nord-Norge; 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2022-06/A%CC%8Arssrapport%202021%20NoRGast.pdf>
76. Norsk register for gastrokirurgi (NORGAST). Årsrapport 2020. . Tromsø: Universitetssykehuset Nord-Norge; 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2021-06/NoRGast%20%C3%85rsrapport%202020.pdf>

77. Norsk register for gastrokirurgi (NORGAST). Årsrapport 2019. Tromsø: Universitetssykehuset Nord-Norge; 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2021-02/%C3%85rsrapport%202019%20NoRGast.pdf>
78. Norsk register for gastrokirurgi (NORGAST). Årsrapport 2018. . Tromsø: Universitetssykehuset Nord-Norge; 2019. Tilgjengelig fra: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/32_arsrapport_2018_norgast_0.pdf
79. Norsk register for gastrokirurgi (NORGAST). Årsrapport 2017. Tromsø: Universitetssykehuset Nord-Norge; 2018. Tilgjengelig fra: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/34_arsrapport_2017_norgast.pdf
80. Norwegian Stoma Trial: ClinicalTrials.gov [oppdatert 24.05.2023; lest 21.02.2025]. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05243771>
81. Thomas J, Graziosi S, Brunton J, Ghouze Z, O'Driscoll P, Bond MKA. EPPI-Reviewer: advanced software for systematic reviews, maps and evidence synthesis [nettdokument]. London: EPPI-Centre, UCL Social Research Institute, University College London [lest]. Tilgjengelig fra: <https://eppi.ioe.ac.uk/cms/Default.aspx?tabid=2967>

Vedlegg 1: Aktivitetslogg og interessekonflikter

Aktivitetslogg

- 26.09.2022: FHI får i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en metodevurdering av robotassistert rektumreseksjon.
- Desember 2022: Innledende møter med kliniske fagekspertter.
- Mars 2023: Formelle oppstartsmøter med kliniske fagekspertter. Inklusjonskriterier diskutert og bestemt.
- 20.03.2023: FHI orienterer Bestillerforum om framdrift med prosjekt og prosjektplan.
- 21.03.2023: Prosjektplan publisert.
- 28.08.2023: FHI orienterer Bestillerforum om framdrift i prosjekt.
- 20.11.2023: FHI ber Bestillerforum om innspill på hvilke helseøkonomiske analyser som er hensiktsmessig å gjennomføre. FHI bes om å utvikle en forenklet kostnadsanalyse basert på nåværende priser.
- 22.04.24: FHI orienterer Bestillerforum om status i prosjektet og planlagte leveranser.
- 03.05.2024: FHI leverer fullstendig metodevurdering til Nye metoder.

Interessekonflikter

Kliniske fagekspertter

Alle kliniske ekspertter i prosjektet opererer med robotassistert kirurgi. De har vært gjennom obligatorisk opplæringsprogram for sertifisering i bruk av daVinci-systemet i regi av leverandøren Intuitive.

Kåre Nordland og Tore Stornes oppgir ingen interessekonflikter ut over det nevnte.

Stig Norderval oppgir å ha deltatt som gjesteoperatør på et nasjonalt robotseminar i Hamar i 2019. Han fikk dekket utgifter til reise, opphold og honorar av Intuitive.

Jens-Christian Knapp oppgir å ha deltatt på to teoretiske kurs i robotassistert kirurgi i regi av Intuitive. Kostnader ble dekket dels av arbeidsgiver og dels av Intuitive.

Bjørn Steinar Nedrebø oppgir å ha bidratt til opplæring i laparoskopisk colonkirurgi ved Molde sykehus ved én anledning i 2009. Reise og opphold ble dekket av daværende Covidien, nå Medtronic.

Ole Sjo oppgir å ha fått dekket utgifter til reise og opphold av Intuitive i forbindelse med demonstrasjon av robotkirurgiutstyr for flere år siden.

Fagfeller

Johannes Kurt Schultz opererer ikke med robotassistert kirurgi. Han oppgir ingen interessekonflikter.

Prosjektgruppen i FHI

Ingen i prosjektgruppen fra FHI, og ingen av de interne fagfellene fra FHI, oppgir interessekonflikter.

Vedlegg 2: Søkestrategi

Søkeresultat oppsummert

Database	Resultat totalt	Resultat uten dubletter
Cochrane Library: Database of Systematic Reviews; Central Register of Controlled Trials	295	
*Ovid MEDLINE	426	
*Embase (Ovid)	2683	
**Epistemonikos	257	
HTA-database (INAHTA)	2	
<i>Totalt</i>	3663	3087

Kommentar:

*Søket i Ovid-basene (MEDLINE og Embase) ble gjort samtidig (federert) for å benytte automatisk dublettfjerning av søkeresultatet (linje 60 i søkestrategien nedenfor)

**Epistemonikos – SR/HTA-søk (2023-04-18) avgrenset til publikasjonsår 2018-2023

Søkestrategier:

Database: Cochrane library

Søkedato: 2023.03.21

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] this term only	7028
#2	MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] this term only	2255
#3	((rectal or recta or rectum* or colorect*) near/4 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or adenocarcinom* or carcinoma*)):ti,ab,kw	22073
#4	(#1 OR #2 OR #3)	22073
#5	MeSH descriptor: [Proctectomy] this term only	83
#6	MeSH descriptor: [Proctocolectomy, Restorative] this term only	124
#7	MeSH descriptor: [Colorectal Surgery] this term only	290
#8	MeSH descriptor: [Rectum] this term only and with qualifier(s): [surgery - SU]	634
#9	(proctectom* OR proctocolectom* OR coloproctectom*):ti,ab,kw	506
#10	((rectal or recta or rectum* or colorect* or anterior* or mesorecta*) near/4 (surg* or procedure* or excis* or exstirpat* or	12370

	resect* or operation* or technolog* or technique* or microsurg*)):ti,ab,kw	
#11	(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	12554
#12	#4 OR #11	28358
#13	MeSH descriptor: [Robotic Surgical Procedures] this term only	646
#14	(robot* or "Da Vinci" or DaVinci):ti,ab,kw	6695
#15	#13 OR #14	6695
#16	#12 and #15 in Cochrane Reviews and Trials	295

Databaser (Ovid):

Embase (1974 to 2023 March 20. Kode i søkestrategi: oomezd

MEDLINE(R) ALL 1946 to March 20, 2023. Kode i søkestrategi: medall

Søkedato:

Søk 1: 2023-03-21

Søk 2: 2023-04-18 - Tilleggssøk (etter SR/HTA)

ID	Search	Hits
1	Colorectal Neoplasms/	124245
2	Rectal Neoplasms/	55006
3	((rectal or recta or rectum* or colorect*) adj4 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or adenocarcinom* or carcinoma*)):ti,ab,kw,kf,bt.	487015
4	or/1-3	521468
5	Proctectomy/	10620
6	Proctocolectomy, Restorative/	11412
7	Colorectal surgery/	22300
8	Rectum/su [Surgery]	14685
9	(proctectom* or proctocolectom* or coloproctectom*):ti,ab,kw,kf,bt.	12629
10	((rectal or recta or rectum* or colorect* or anterior* or mesorecta*) adj4 (surg* or procedure* or excis* or exstirpat* or resect* or operation* or technolog* or technique* or microsurg*)):ti,ab,kw,kf,bt.	175439
11	or/5-10	203300
12	4 or 11	635222
13	Robotic Surgical Procedures/	35334
14	(robot* or "Da Vinci" or DaVinci):ti,ab,kw,kf,bt.	171492
15	or/13-14	175710
16	12 and 15	7852
17	exp animals/	56616211
18	humans.sh.	21135953
19	17 not 18	35482456
20	16 not 19	2818
21	(Editorial or Comment or Letter).pt.	4205236

22	20 not 21	2571
23	colorectal cancer/ [Embase]	293672
24	colorectal tumor/	137047
25	colorectal carcinoma/	135819
26	rectum cancer/	90399
27	rectum tumor/	15007
28	rectum carcinoma/	15434
29	rectal adenocarcinoma/	785
30	rectal neuroendocrine tumor/	122
31	"squamous cell carcinoma of the rectum"/	24
32	((rectal or recta or rectum* or colorect*) adj4 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or adenocarcinom* or carcinom*)).ti,ab,kw,kf,bt,ot.	487147
33	or/23-32	582583
34	rectum resection/	10620
35	partial mesorectal excision/	57
36	rectum abdominoperineal resection/	6145
37	rectum anterior resection/	7550
38	total mesorectal excision/	3863
39	proctocolectomy/	11412
40	colorectal surgery/	22300
41	rectum surgery/	6488
42	(proctectom* or proctocolectom* or coloproctectom*).ti,ab,kw,kf,bt,ot.	12638
43	((rectal or recta or rectum* or colorect* or anterior* or mesorecta*) adj4 (surg* or procedure* or excis* or extirpat* or resect* or operation* or technolog* or technique* or microsurg*)).ti,ab,kw,kf,bt,ot.	175486
44	or/34-43	202796
45	33 or 44	690400
46	robot assisted surgery/	36421
47	robot assisted microsurgery/	38
48	(robot* or "Da Vinci" or DaVinci).ti,ab,kw,kf,bt.	171492
49	or/46-48	175892
50	45 and 49	8049
51	exp animal/ or animal experiment/	56927430
52	exp human/ or human experiment/	46365152
53	51 not 52	10563794
54	50 not 53	8001
55	(Editorial or Comment or Letter or Conference Abstract).pt.	8904555
56	54 not 55	5199
57	22 use medall	2388
58	56 use oemzd	2853

59	57 or 58	5241
60	remove duplicates from 59	3109
61	60 use medal [MEDLINE]	426
62	60 use oemezd [Embase]	2683

Database: Epistemonikos

Søkedato: 2023.03.21

Totalt: 257 treff

Søk 1: (title:("Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Neoplasms" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectal Neoplasms" OR "rectal tumor" OR "rectal tumour" OR "rectal adenocarcinoma" OR "rectal carcinoma") OR abstract:("Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Neoplasms" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectal Neoplasms" OR "rectal tumor" OR "rectal tumour" OR "rectal adenocarcinoma" OR "rectal carcinoma")) AND (title:(robot* OR "Da Vinci" OR DaVinci) OR abstract:(robot* OR "Da Vinci" OR DaVinci))

Søk 2: (title:(proctectom* OR proctocolectom* OR coloproctectom* OR "Colorectal Surgery" OR "rectal surgery" OR "rectal surgical" OR "rectum surgical" OR "rectum resection" OR mesorecta*) OR abstract:(proctectom* OR proctocolectom* OR coloproctectom* OR "Colorectal Surgery" OR "rectal surgery" OR "rectal surgical" OR "rectum surgical" OR "rectum resection" OR mesorecta*)) AND (title:((robot* OR "Da Vinci" OR DaVinci)) OR abstract:((robot* OR "Da Vinci" OR DaVinci)))

Database: HTA-database (INAHTA)

Søkedato: 2023.03.21

Treff: 2 mulig relevante

Søk 1: "Robotic Surgical Procedures"[mh] rectal

Søk 2: ("robotic surgery" OR "robot assisted surgery" OR "robotic surgery") AND (proctectomy OR proctocolectomy OR rectal OR rectum OR Coloproctectomy)

HTA-organisasjoners nettsider:

Søkedato: 2023-04-18

CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)

AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)

SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering)

Søkedato: 2023-04-18

Søk: proctectomy; robotic; robotassisted; robot-assisted

Treff: ingen unike

Søk etter pågående studier i studieregistre: ClinicalTrials.gov og WHO ICTRP

Søkedato: 2024-02-12

Søkeresultat totalt: 242 (286 inkludert dubletter)

ClinicalTrials.gov:

Søkeresultat: 146

Søk: (Proctectomy OR Robot* OR Robotic* OR Da Vinci) | (rectal neoplasm* OR colorectal neoplasm* OR rectal cancer* OR colorectal cancer*)

WHO ICTRP:

Søkeresultat: 140

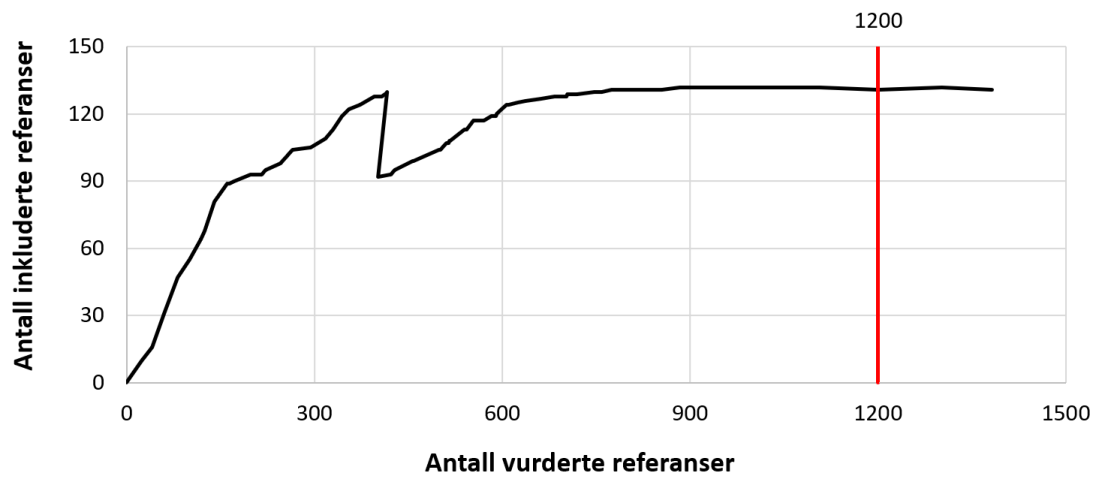
søk: (rectal neoplasm OR colorectal neoplasm OR rectal cancer OR colorectal cancer)
AND (Proctectomy OR Robot OR Robotic OR Da Vinci OR DaVinci)

Vedlegg 3: Bruk av maskinlæring

Vi benyttet maskinlæringsfunksjonen *priority screening* i programvaren EPPI-Reviewer (81) i gjennomgangen av referansenes tittel og sammendrag. *Priority screening* er en rangeringsalgoritme som flytter fram referanser som programmet beregner har høy sannsynlighet for inklusjon. Rangeringsalgoritmen starter når brukeren har inkludert fem referanser og ekskludert minst fem referanser. Videre oppdateres rangeringen jevnlig etter hvert som brukeren inkluderer og ekskluderer stadig flere referanser.

For å starte rangeringsalgoritmen tidlig i utvelgelsesprosessen, inkluderte vi fem relevante referanser vi hadde funnet i arbeidet med prosjektplanen, og ekskluderte fem referanser som åpenbart var irrelevante. Vi inkluderte i starten alle ikke-RCTer som oppfylte inklusjonskriteriene våre, uavhengig av studienes størrelse. Etter å ha inkludert rundt 400 referanser, endret vi til bare å inkludere ikke-RCTer med 200 eller flere deltakere i hver studiearm. Vi gjennomgikk allerede inkluderte studier på nytt og ekskluderte ikke-RCTer med få deltakere. Dette kan sees som et loddrett fall i inklusjonskurven (Figur 43).

Etter at vi hadde vurdert rundt 900 referanser så vi en tydelig utflating av inklusjonskurven (Figur 43). Det innebar at referansene som ble vurdert var stadig mindre relevante og at stadig færre nye referanser ble inkludert. Etter at to medarbeidere hadde vurdert 1 200 referanser uavhengig av hverandre (dobbeltscreening), endret vi slik at kun én medarbeider vurderte de neste referansene (enkeltscreening). Etter å ha vurdert mer enn 150 referanser på rad uten å ha inkludert nye referanser, stanset vi gjennomgangen av referanser. Vi antar at vi da hadde funnet alle relevante referanser og at ingen av de gjenstående referansene oppfylte inklusjonskriteriene våre.



Figur 43. Inklusjonskurve fra gjennomgang av referansenes tittel og sammendrag. De første 1200 referansene ble vurdert av to medarbeidere uavhengig av hverandre (dobbeltscreening) mens de resterende referansene ble vurdert av én medarbeider (enkeltscreening). Overgangen er markert med en loddrett rød linje.

Vedlegg 4: Beskrivelse av inkluderte randomiserte studier

Tabell 10. Beskrivelse av type og antall inngrep og kirurgens erfaring fra inkluderte RCTer.

	Type inngrep (n robot + n lap.)	Kirurgens erfaring
Baik 2008	TME (ikke nærmere beskrevet) (18 + 18)	Ingen opplysninger
Feng 2022-I	APR (174 + 173)	Hovedoperatør måtte ha minst 50 inngrep med robot og 50 inngrep med laparoskopi.
Feng 2022-II	LAR (486 + 449) APR (99 + 133) Hartmann (1 + 3)	Operatør måtte ha minst 50 inngrep med robot og 50 inngrep med laparoskopi før studiestart. Video av 5 inngrep ble vurdert før kirurgen ble godkjent operatør i studien.
RO-LARR	LAR (158 + 159) HAR (34 + 35) APR (45 + 52)	Minst 30 minimal invasive inngrep, hvorav minst 10 med laparoskopi og minst 10 robotassistert. Kirurgene var svært erfarne med median (IQR) 91 (45-180) laparoskopiske inngrep og 50 (30-101) robotassisterte inngrep.
Kim 2017	LAR (65 + 70) APR (1 + 2) Hartmann (0 + 1)	Krav om at hovedoperatør måtte ha minst 100 inngrep, uspesifisert om robot eller laparoskopi. Kirurgene rapporterte å ha over 500 inngrep for endetarmskreft, og ca. 30 inngrep med robot.

Park 2021	LAR (145 + 140) APR (5 + 3)	Krav om minst 100 inngrep med robot eller laparoskopi før studiestart. Kirurgenes ferdigheter ble kvalitetssikret gjennom vurdering av video-opptak av inngrep før studiestart.
--------------	--------------------------------------	---

Forkortelser: TME, total mesorektal eksisjon; APR, abdominoperineal reseksjon; LAR, lav fremre reseksjon; HAR, høy fremre reseksjon.

Vedlegg 5: Pågående studier

Land	Studiedesign	Tittel	Prosedyre Antall pasienter	Utfall	Registret	Planlagt fullført	Kommentar
Kina	RCT	A randomized, prospective trial of Robotic Versus Laparoscopic-assisted radical resection for rectal cancer in preserving pelvic autonomic nerve anal function https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ICR-15007040	R + L 110 + 105	Urinfunksjon, seksualfunksjon, tarmfunksjon	2015	Ikke oppgitt, sist oppdatert 2017	Trolig ikke gjennomført
Kina	Retro-spektiv	Comparison of robotic, laparoscopic, and open radical surgery for rectal cancer: a retrospective study based on medical records https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028698	R + L + Å 250 + 2000 + 250	Postoperative komplikasjoner, perioperative utfall, overlevelse	2019	Sist oppdatert 2022	
Kina	RCT	A single-center, prospective, randomized controlled clinical trial comparing robotic-assisted and laparoscopic-assisted ISR in the treatment of low rectal cancer https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053539	R + L 22 + 22	QOL	2021	2024, sist oppdatert 2022	
Frankrike	Kohort	Rectal Surgery Evaluation Trial (RESET) https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574493	R + L. + Å (+ transanal), totalt 1 098 pasienter	Composite av onkologiske, funksjonelle og ønskede hendelser. 2 års oppfølging	2018	Siste oppdatert 2024, aktiv	Sponset av Intuitive

Korea	RCT	A Trial to Assess Robot-assisted Surgery and Laparoscopy-assisted Surgery in Patients With Mid or Low Rectal Cancer https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01423214	R + L, totalt 540 pasienter	Histopatologisk kvalitet, perioperative data, funksjonelle utfall opptil 12 mnd., overlevelse opptil 5 år.	2011	Sist oppdatert 2015, ukjent status	Trolig ikke gjennomført
Italia	Kasus kontroll	Urinary and Sexual Dysfunctions Evaluation After Rectal Resection https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04404673	R + L + Å (+ transanal), totalt 1 172 pasienter	Urinfunksjon, seksualfunksjon	2020	Estimert fullført 2024	
UK	Retro-spektiv	Comparing international data between keyhole and robotic rectal cancer surgery https://www.isrctn.com/ISRCTN75281193	R + L, ca. 3 000 pasienter	Perioperative utfall, patologiske utfall, stomi, onkologiske utfall inkl. overlevelse	2023	Planlagt ferdig i 2024	Sponset av Intuitive
Hong Kong	RCT	Randomized Trial on Robotic Assisted Resection for Rectal Cancer https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01130233	98 pasienter	Blærefunksjon, overlevelse (1 år), QOL	2009	Planlagt ferdig 2014, sist oppdatert 2010, status «recruiting»	Trolig ikke gjennomført
Spania	Kohort	Patient Reported Outcomes Following Cancer of the Rectum https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04936581	R + L + Å (+ transanal), totalt 200 pasienter	Funksjonelle utfall	2021	Sist oppdatert 2024, status «recruiting»	
Korea	RCT	Efficacy Study of Robotic Surgery for Rectal Cancer https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01591798	R + L, totalt 146 pasienter	Histopatologi, perioperative utfall, funksjonelle utfall, overlevelse opptil 3 år	2012	Siste oppdatering 2014, status «recruiting»	Trolig ikke gjennomført
Egypt	RCT	Robotic-assisted Versus Conventional Laparoscopic Approach for Rectal Cancer Surgery https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03589131	57 pasienter	Operasjonstid, kirurgiske marginer	2015	Fullført 2017	Registrert retrospektivt, ikke funnet publisasjon
Brasil	RCT	Robotic Versus Laparoscopic Low Anterior Resection for Rectal Cancer	R + L, totalt 120 pasienter	Perioperative og funksjonelle utfall, kostnader	2017	Estimert fullført 2020, sist oppdatert 2019	Trolig ikke gjennomført

Kina	RCT	Short Term Outcomes of Robotic-assisted Intersphincteric Resection for Low Rectal Cancer	R + L, 100 pasienter	Funksjonelle utfall opptil 18 mnd.	2018	Estimert fullført 2022, sist oppdatert 2021	Trolig ikke gjennomført
Brasil	RCT	Prospective Analysis of Robot-Assisted Surgery https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02292914	R + tradisjonell kirurgi (inkl. L + Å), totalt 1 120 pasienter med ulike kreftdiagnoser, hvorav rektum er en undergruppe	Perioperative utfall, overlevelse 5 år	2014	Estimert fullført 2020, sist oppdatert 2019	Ulike kreftdiagnoser. Har publisert to artikler på andre kreftformer.
Kina	RCT	Trial of Robotic Versus Laparoscopic-assisted Radical Resection for Rectal Cancer https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02673177	R + L, totalt 225 pasienter	Funksjonelle utfall, overlevelse 3 år	2016	Sist oppdatert 2016	Trolig ikke gjennomført
Kina	RCT	RATME vs LATME in Middle and Low Rectal Cancer https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06105203	R + L, 1 026 pasienter	Intersphincteric resection, perioperative og funksjonelle utfall opptil 3 år, overlevelse 3 år	2023	Ikke startet rekruttering, estimert fullført 2028-2031	

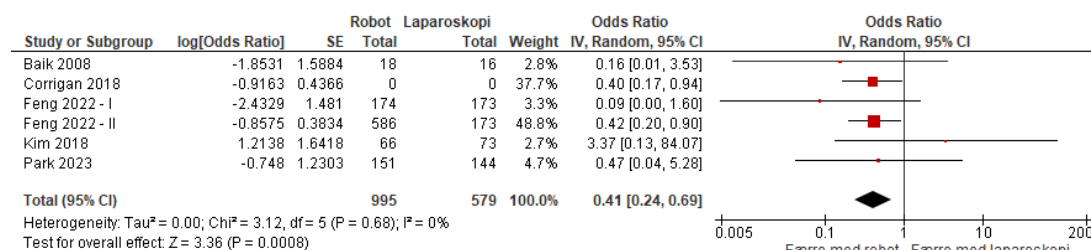
Forkortelser: RCT, randomisert kontrollert studie; R, robot; L, laparoskopi; Å, åpen; QOL, livskvalitet; RATME, robotassistert total mesorektal eksisjon; LATME, laparoskopisk total mesorektal eksisjon.

Vedlegg 6: Øvrige resultater

Robotassistert versus laparoskopisk rektumreseksjon

Sensitivitetsanalyse av konvertering til åpen kirurgi

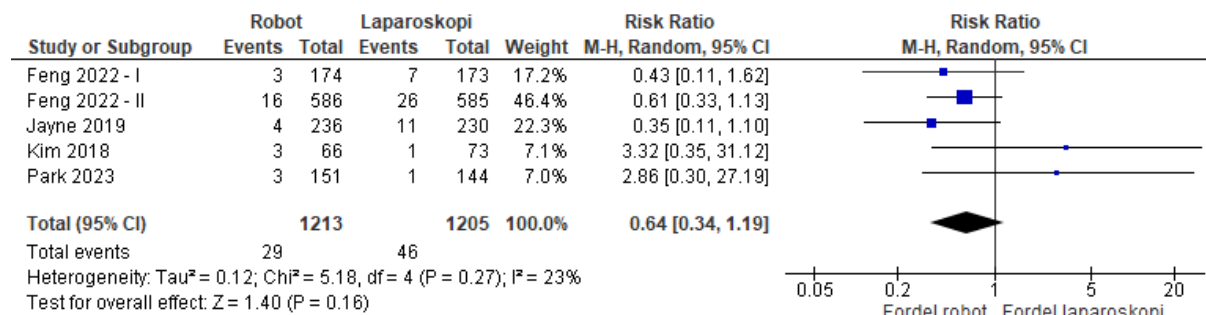
Seks RCTer inngikk i sensitivitetsanalysen for utfallet konvertering til åpen kirurgi. I denne analysen benyttet vi resultat fra ROLARR-studien fra Corrigan 2018 som justerte for kirurgenes erfaring. Effektestimatet fra den nye metaanalysen viste, som hovedanalysen, at færre inngrep ble konvertert til åpen kirurgi etter robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi; OR 0,41 (95 % KI 0,24 til 0,69) (Figur 44).



Figur 44. Sensitivitetsanalyse av konvertering til åpen kirurgi fra RCTer.

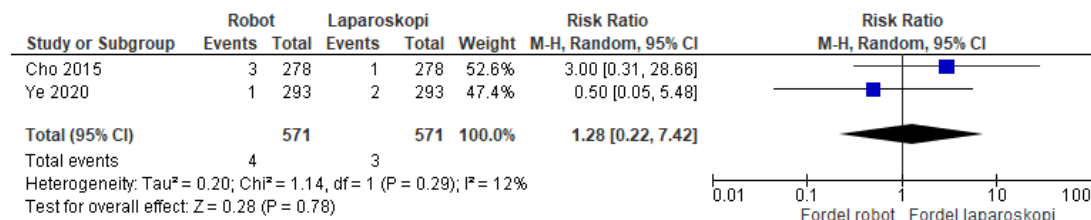
Blødning

Antall pasienter med intraoperativ blødning ble rapportert i fem RCTer. Effektestimatet fra metaanalysen viste lavere risiko for blødning etter robotassistert kirurgi, men med konfidensintervall som tilsier at effekten kan være lik i de to gruppene; RR 0,64 (95 % KI 0,34 til 1,19) (Figur 45).



Figur 45. Pasienter med signifikant intraoperativ blødning fra RCTer.

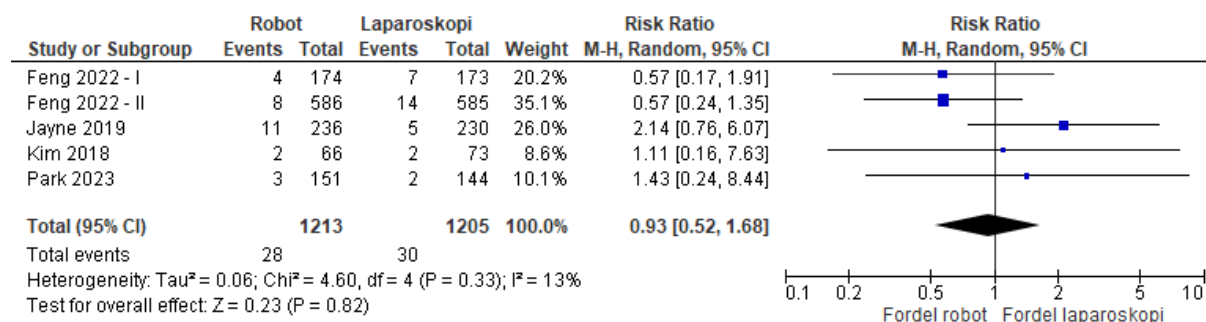
To ikke-RCTer rapporterte antall pasienter med intraoperativ blødning. Det var svært få tilfeller av intraoperativ blødning i disse studiene. Resultatet fra metaanalysen viste ingen forskjell mellom gruppene, med RR 1,28 (95 % KI 0,22 til 7,42) (Figur 46). Både RCTene og ikke-RCTene benyttet ulike definisjoner på signifikant blødning, og noen studier gjorde ikke rede for hvordan det ble definert.



Figur 46. Pasienter med intraoperativ blødning fra ikke-RCTer.

Organskade

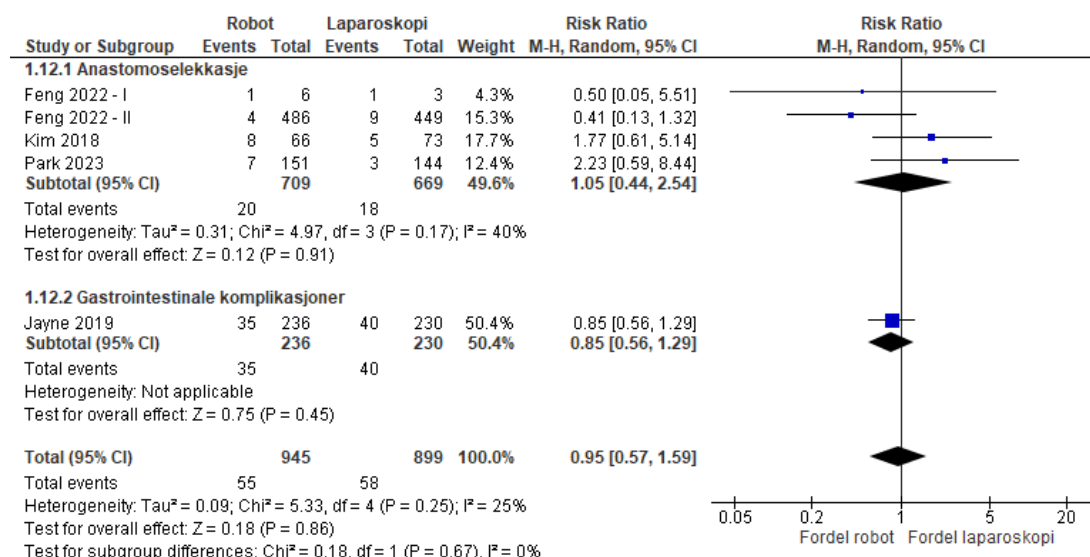
Skade på organ ble rapportert i fem RCTer. Resultatet fra metaanalysen viste ingen forskjell i forekomst av organskade mellom gruppene; RR 0,93 (95 % KI 0,52 til 1,68) etter robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi (Figur 47). Ingen ikke-RCTer rapporterte dette utfallet.



Figur 47. Skade på organ under det kirurgiske inngrepet fra RCTer.

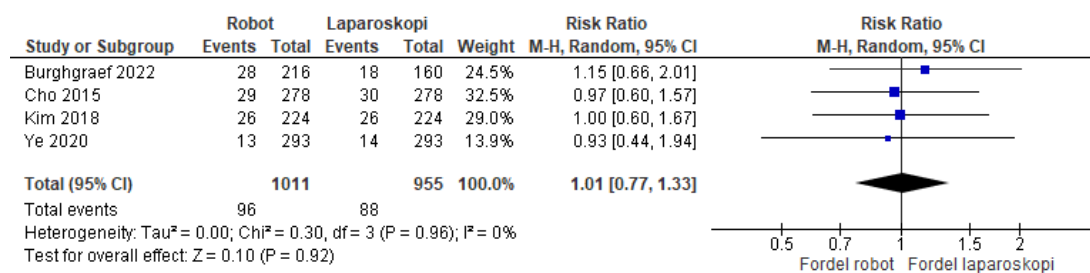
Anastomoselekkasje

Forekomst av anastomoselekkasje ble rapportert i fem RCTer. ROLARR-studien rapporterte ikke anastomoselekkasje spesifikt, men rapporterte gastrointestinale komplikasjoner hvor anastomoselekkasje inngikk som én av flere komplikasjoner. Vi presenterer dette resultatet både alene og sammen med de andre studiene i en samlet metaanalyse. Den samlede metaanalysen viste ingen forskjell i forekomst av anastomoselekkasje mellom gruppene; RR 0,95 (95 % KI 0,57 til 1,59) (Figur 48).



Figur 48. Anastomoselekkasje og gastrointestinale komplikasjoner fra RCTer.

Fire ikke-RCTer rapporterte forekomst av anastomoselekkasje. Resultatet fra metaanalysen viste ingen forskjell i risiko for anastomoselekkasje mellom gruppene; RR 1,01 (95 % KI 0,77 til 1,33) (Figur 49).

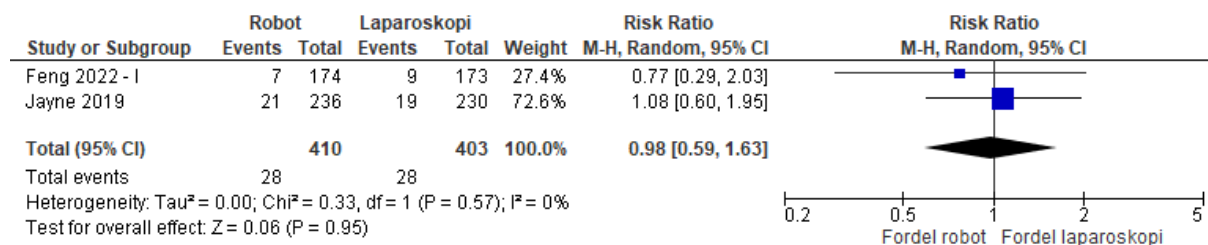


Figur 49. Anastomoselekkasje fra ikke-RCTer.

Infeksjon

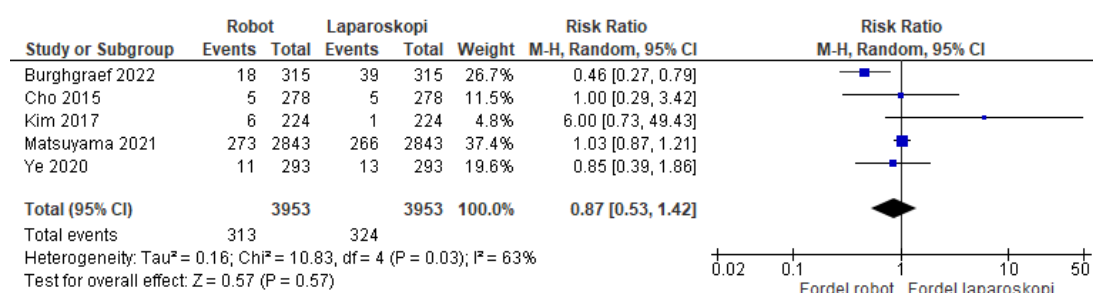
Infeksjonsrelaterte komplikasjoner ble rapportert ulikt og med ulik grad av detaljer i studiene. I alle studiene ble forekomst presentert i tabeller med oversikt over ulike komplikasjoner. Vi har fra hver studie slått sammen forekomst av alle infeksjonsrelaterte komplikasjoner som omhandler operasjonssåret og abdominale infeksjoner, mens komplikasjoner som for eksempel lungebetennelse eller urinveisinfeksjon ikke ble tatt med da det i liten grad ble rapportert.

To RCTer rapporterte forekomst av postoperativ infeksjon. Resultatet fra metaanalysen viste ingen forskjell i forekomst av infeksjon mellom gruppene; RR 0,98 (95 % KI 0,59 til 1,63) (Figur 50).



Figur 50. Forekomst av infeksjon fra RCTer. Jayne 2019 rapporterte "surgical site infections". Fra Feng 2022-I slo vi sammen forekomst av sårinfeksjon og abdominal infeksjon/bekkeninfeksjon/abscess.

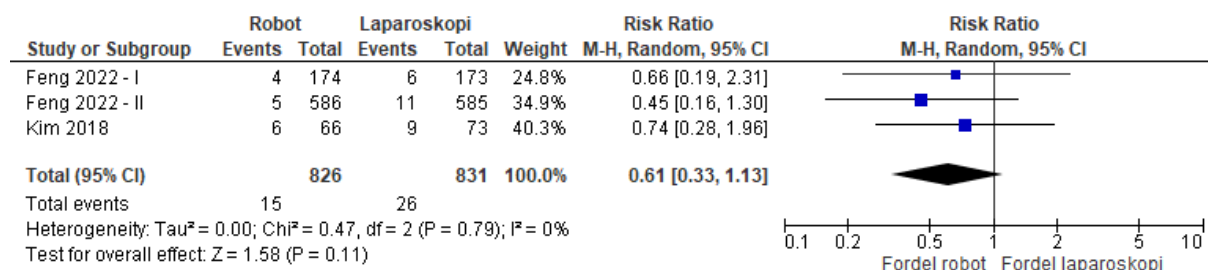
Fire ikke-RCTer rapporterte forekomst av infeksjoner etter inngrepet. Resultatet fra metaanalysen viste liten eller ingen forskjell mellom gruppene; RR 0,87 (0,53 til 1,42) etter robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi (Figur 51).



Figur 51. Infeksjon etter inngrepet fra ikke-RCTer. Burghgraef 2022-II og Cho 2015 rapporterte sårinfeksjon og abscess. Kim 2017 rapporterte sårinfeksjon. Matsuyama 2021 rapporterte overfladisk og dyp sårinfeksjon og infeksjon i organ/bukhule. Ye 2020 rapporterte sårinfeksjon, intra-abdominal infeksjon, peristomal sårinfeksjon og infeksjon i «presacral space».

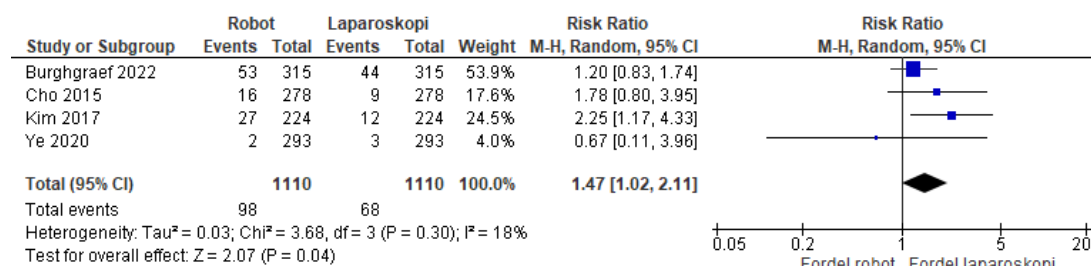
Tarmslyng

Forekomst av postoperativ tarmslyng ble rapportert i tre RCTer. Effektestimatet fra metaanalysen antyder redusert risiko for tarmslyng etter robotassistert kirurgi, men med konfidensintervall som tilsier at effekten kan være lik i de to gruppene; RR 0,61 (95 % KI 0,33 til 1,13) (Figur 52).



Figur 52. Tarmslyng etter inngrepet fra RCTer.

Fire ikke-RCTer rapporterte forekomst av tarmslyng. Effektestimatet fra metaanalysen antydte, i motsetning til resultatet fra RCTene, økt risiko for tarmslyng etter robotassistert kirurgi, men med konfidensintervall som tilsier at effekten kan være omtrent lik mellom de to gruppene; RR 1,47 (95 % KI 1,02 til 2,11) (Figur 53).



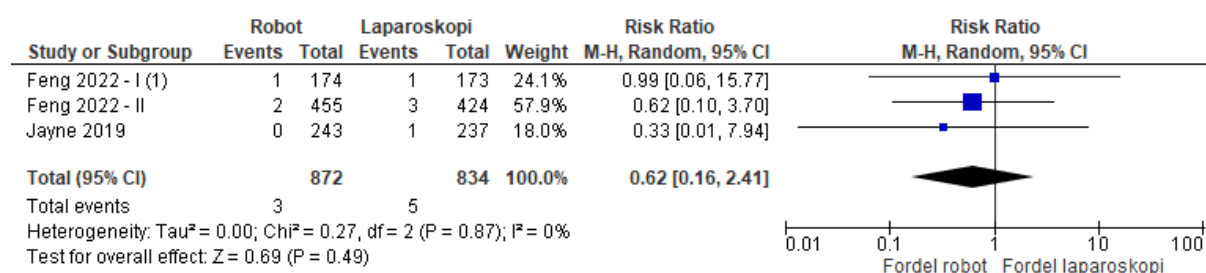
Figur 53. Tarmslyng etter robotassistert og laparoskopisk kirurgi fra ikke-RCTer.

Proksimal reseksjonsmargin

Tre RCTer rapporterte antall pasienter med ufri proksimal reseksjonsmargin (Feng 2022-I, Feng 2022-II og Jayne 2019). Studiene inkluderte til sammen 956 pasienter som fikk robotassistert og 940 pasienter som fikk laparoskopisk kirurgi, og ingen fant pasienter med ufri proksimal reseksjonsmargin. Ingen ikke-RCTer rapporterte utfallet proksimal reseksjonsmargin.

Distal reseksjonsmargin

Tre RCTer rapporterte antall pasienter med ufri distal reseksjonsmargin. Det var få tilfeller av ufri marginer i alle studiene. Metaanalysen viste ingen forskjell mellom gruppe; RR 0,62 (95 % KI 0,16 til 2,41) (Figur 54).



Footnotes

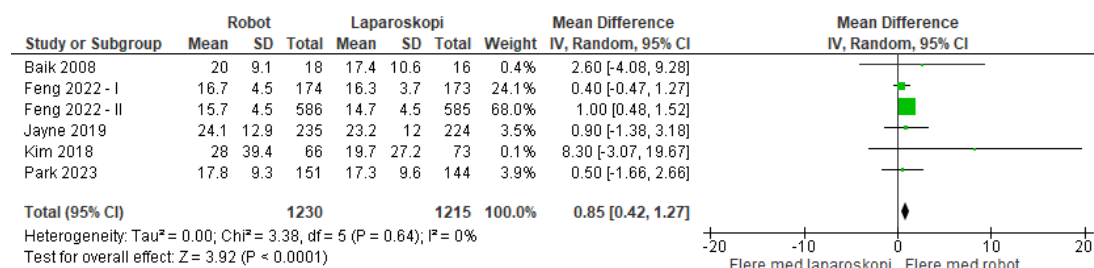
(1) Null i hver gruppe, har lagt inn 1 i analysen for å få ut effektestimat

Figur 54. Pasienter med ufri distal reseksjonsmargin fra RCTer.

Kun én ikke-randomisert studie rapporterte antall pasienter med ufri distal reseksjonsmargin (Cho 2015). Vi rapporterer ikke resultater fra denne studien fordi de ekskluderte pasienter med positiv margin (R1 og R2 reseksjoner).

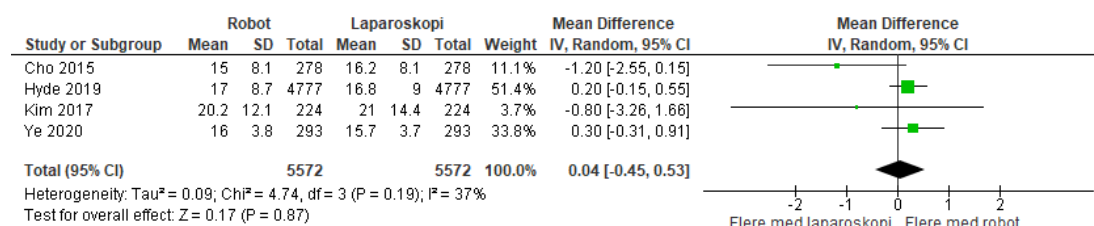
Antall fjernede lymfeknuter

Alle seks RCTer rapporterte antall fjernede lymfeknuter under inngrepet. Resultatet fra metaanalysen antydte at flere lymfeknuter ble fjernet etter robotassistert sammenlignet med laparoskopisk kirurgi; gjennomsnittlig forskjell var 0,85 (95 % KI 0,42 til 1,27) lymfeknuter (Figur 55).



Figur 55. Antall fjernede lymfeknuter fra RCTer.

Vi inkluderte data fra fire ikke-RCTer som rapporterte antall fjernede lymfeknuter. Resultatet fra metaanalysen viste ingen forskjell i antall fjernede lymfeknuter mellom gruppene, med gjennomsnittlig forskjell på 0,04 (95 % KI -0,45 til 0,53) lymfeknuter (Figur 56).

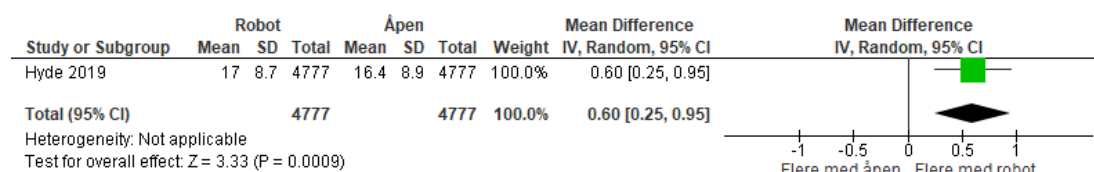


Figur 56. Antall lymfeknuter fjernet fra ikke-RCTer.

Robotassistert versus åpen rektumreseksjon

Antall fjernede lymfeknuter

Vi hentet ut data fra én studie som rapporterte antall fjernede lymfeknuter (Hyde 2019). Hyde 2019 fant at flere lymfeknuter ble fjernet ved robotassistert laparoskopi sammenlignet med åpen kirurgi; gjennomsnittlig forskjell var 0,60 lymfeknuter (95 % KI 0,25 til 0,95 lymfeknuter) (Figur 57).



Figur 57. Antall fjernede lymfeknuter fra Hyde 2019.

Resultater fra studier med overlappende populasjoner med Hyde 2019:

Chapman 2020 fra samme register rapporterte også antall fjernede lymfeknuter, og fant i likhet med Hyde 2019 at signifikant flere lymfeknuter ble fjernet ved robotassistert sammenlignet med åpen kirurgi.

Vedlegg 7: Tillit til dokumentasjonen med GRADE

Robotassistert versus laparoskopisk rektumreseksjon

Tabell 11. GRADE-vurderinger for valgte utfall for sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon fra RCTer.

Vurdering av tillit til effektestimatene							Antall pasienter		Effekt		Tillit
Antall studier	Studiedesign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Laparoskopi	Relativ (95% KI)	Absolutt (95% KI)	
Konvertering til åpen kirurgi											
6	RCTer	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	31/1231 (2,5 %)	60/1221 (4,9 %)	RR 0,55 (0,36 til 0,83)	22 færre per 1 000 (fra 31 færre til 8 færre)	⊕⊕⊕⊕ Høy
Operasjonstid (minutter)											
6	RCTer	ikke alvorlig	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	1232	1225	-	MD 43,56 høyere (fra 19,02 høyere til 68,09 høyere)	⊕⊕⊕○ Moderat
Komplikasjoner (30 dager)											

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Antall pasienter		Effekt		Tillit
Antall studier	Studiedesign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Laparoskopi	Relativ (95% KI)	Absolutt (95% KI)	
4	RCTer	ikke alvorlig	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	213/1062 (20,1 %)	263/1061 (24,8 %)	RR 0,84 (0,60 til 1,16)	40 færre per 1 000 (fra 99 færre til 40 flere)	⊕⊕⊕○ Moderat

Reoperasjoner

2	RCTer	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^b	alvorlig ^c	-	19/760 (2,5 %)	34/758 (4,5 %)	RR 0,56 (0,32 to 0,97)	20 færre per 1 000 (fra 31 færre til 1 færre)	⊕⊕○○ Lav
---	-------	---------------	---------------	-----------------------	-----------------------	---	----------------	----------------	----------------------------------	---	-------------

Liggetid i sykehus (dager)

6	RCTer	ikke alvorlig	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	1231	1221	-	MD 0,86 lavere (fra 1,71 lavere til 0,01 lavere)	⊕⊕⊕○ Moderat
---	-------	---------------	-----------------------	---------------	---------------	---	------	------	---	--	-----------------

Korttidsmortalitet (30 dager)

4	RCTer	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	svært alvorlig ^{c,d}	-	3/1147 (0,3 %)	3/1132 (0,3 %)	RR 0,98 (0,28 til 3,37)	0 færre per 1 000 (fra 3 færre til 10 flere)	⊕⊕○○ Lav
---	-------	---------------	---------------	---------------	-------------------------------	---	----------------	----------------	-----------------------------------	--	-------------

Blærefunksjon 6 mnd.*

2	RCTer	alvorlig ^e	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	337	338	-	MD 0,56 lavere (fra 1,57 lavere til 0,45 høyere)	⊕⊕⊕○ Moderat
---	-------	-----------------------	---------------	---------------	---------------	---	-----	-----	---	--	-----------------

Seksualfunksjon menn 6 mnd.**

2	RCTer	alvorlig ^e	alvorlig ^a	ikke alvorlig	alvorlig ^{d,f}	-	149	127	-	SMD 0,3 SD høyere (fra 0,33 lavere til 0,94 høyere)	⊕○○○ Svært lav
---	-------	-----------------------	-----------------------	---------------	-------------------------	---	-----	-----	---	---	-------------------

Seksualfunksjon kvinner 6 mnd.***

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Antall pasienter		Effekt		Tillit
Antall studier	Studiedesign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Laparoskopi	Relativ (95% KI)	Absolutt (95% KI)	
2	RCTer	alvorlig ^e	alvorlig ^a	ikke alvorlig	svært alvorlig ^{d,f}	-	48	51	-	MD 1,29 høyere (fra 4,87 lavere til 7,46 høyere)	⊕○○○ Svært lav

Reseksjonsmargin (CRM)

5	RCTer	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^f	-	49/1148 (4,3 %)	76/1126 (6,7 %)	RR 0,64 (0,45 to 0,91)	24 færre per 1 000 (fra 37 færre til 6 færre)	⊕⊕⊕○ Moderat
---	-------	---------------	---------------	---------------	-----------------------	---	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	-----------------

Total overlevelse (risiko for død)

2	RCTer	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	svært alvorlig ^{c,d}	-	-/411	40/407 (9,8 %)	HR 0,93 (0,61 til 1,42)	7 færre per 1 000 (fra 37 færre til 38 flere) ^{****}	⊕⊕○○ Lav
---	-------	---------------	---------------	---------------	-------------------------------	---	-------	----------------	-----------------------------------	---	-------------

Forkortelser: RR, relativ risiko; HR, hazard ratio, MD, gjennomsnittsforskjell, SMD, standardisert gjennomsnittsforskjell.

**Blærefunksjon målt med International Prostate Symptom Score (IPSS), med score fra 0–35 der høy score indikerer dårlig blærefunksjon.*

***Seksualfunksjon hos menn målt med International Index of Erectile Function (IIEF). Ulike skalaer ble benyttet, så vi presenterer derfor standardiserte gjennomsnittsforskjeller.*

****Seksualfunksjon hos kvinner målt med Female Sexual Function Index (FSFI), med score fra 1–36 hvor høy score indikerer bedre seksualfunksjon.*

***** Absolutt effekt er beregnet fra det justerte effektestimater og risikoen i kontrollgruppen (ujustert)*

*Vi har nedgradert tillit til effektestimater (se anmerket i tabellen) for **a**: høy heterogenitet, **b**: studier kun fra Kina, usikker overførbarhet til norske forhold*

***c**: bredt konfidensintervall og få hendelser, **d**: resultatet viser effekt i begge retninger, **e**: moderat risiko for systematisk skjevhet grunnet lav oppfølging, **f**: bredt konfidensintervall*

Tabell 12. GRADE-vurderinger for valgte utfall for sammenligningen av robotassistert og laparoskopisk rektumreseksjon fra ikke-RCTer.

Vurdering av tillit til resultatene							Antall deltakere		Effekt		Tillit
Antall studier	Studiedesign	Risiko for skjevhet	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Laparoskopi	Relativ (95% KI)	Absolutt (95% KI)	
Konvertering											
9	ikke-RCT	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/9955	1090/10455 (10,4 %)	OR 0,41 (0,34 til 0,49)	60 flere per 1 000 (fra 0 færre til 110 flere)	⊕⊕⊕○ Moderat
Operasjonstid											
5	ikke-RCT	alvorlig ^a	alvorlig ^b	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	3953	3953	-	MD 51,94 høyere (fra 30,58 høyere til 73,29 høyere)	⊕⊕○○ Lav
Komplikasjoner (30 dager)											
5	ikke-RCT	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	-/4181	465/4203 (11,1 %)	OR 0,93 (0,81 til 1,07)	7 færre per 1 000 (fra 19 færre til 7 flere)*	⊕⊕⊕○ Moderat
Reoperasjoner											
3	ikke-RCT	alvorlig ^a	ikke alvorlig	Alvorlig ^d	ikke alvorlig	-	-/3588	206/3610 (5,7 %)	OR 0,99 (0,81 til 1,21)	1 færre per 1 000 (fra 10 færre til 11 flere)*	⊕⊕○○ Lav
Liggetid i sykehus											
6	ikke-RCT	alvorlig ^a	alvorlig ^b	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	8730	8730	-	MD 0,66 lavere (fra 1,12 lavere til 0,2 lavere)	⊕⊕○○ Lav
Korttidsmortalitet (30 eller 90 dager)											
6	ikke-RCT	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^d	-	39/8730 (0,4 %)	69/8730 (0,8 %)	RR 0,59 (0,40 til 0,87)	3 færre per 1 000 (fra 5 færre til 1 færre)	⊕⊕○○ Lav

Vurdering av tillit til resultatene							Antall deltakere		Effekt		Tillit
Antall studier	Studiedesign	Risiko for skjevhet	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Laparoskopi	Relativ (95% KI)	Absolutt (95% KI)	

Reseksjonsmargin (CRM)

4	ikke-RCT	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	-/5768	212/5790 (3,4 %)	OR 1,16 (fra 0,95 til 1,41)	5 flere per 1 000 (fra 2 færre til 13 flere)*	⊕⊕○○ Lav
---	----------	-----------------------	---------------	---------------	-----------------------	---	--------	------------------	---------------------------------------	---	-------------

Total overlevelse

2	ikke-RCT	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	-/1469	-/4905	HR 1,27 (fra 0,94 til 1,72)	**	⊕⊕○○ Lav
---	----------	-----------------------	---------------	---------------	-----------------------	---	--------	--------	---------------------------------------	----	-------------

Forkortelser: RR, relativ risiko; OR, odds ratio, MD, mean difference.

*Vi har nedgradert tillit til effektestimater (se anmerket i tabellen) for **a**: risiko for systematisk skjevhet, **b**: høy heterogenitet, **c**: bredt konfidensintervall, **d**: bredt konfidensintervall og få hendelser, **d**: usikker overførbarhet til norske forhold*

**Absolutt effekt er beregnet fra det justerte effektestimater og risikoen i kontrollgruppen (ujustert)*

***Absolutt effekt ikke mulig å beregne da en av studiene (Sun 2016) ikke oppgir absolutte tall for overlevelse.*

Robotassistert versus åpen rektumreseksjon

Tabell 13. Vurdering av tillit til effektestimater for sammenligningen av robotassistert og åpen kirurgi fra ikke-RCTer.

Vurdering av tillit til resultatene							Antall deltakere		Effekt		Tillit
Antall studier	Studiedesign	Risiko for skjevhet	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Laparoskopi	Relativ (95% KI)	Absolutt (95% KI)	

Liggetid i sykehus (dager)

Vurdering av tillit til resultatene							Antall deltakere		Effekt		Tillit
Antall studier	Studiedesign	Risiko for skjevhet	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Robot	Laparoskopi	Relativ (95% KI)	Absolutt (95% KI)	
1	ikke-RCT	alvorlig ^a	ikke alvorlig	alvorlig ^b	ikke alvorlig	-	4777	4777	-	MD 1,5 lavere (fra 1,74 lavere til 1,26 lavere)	⊕⊕○○ Lav

Korttidsmortalitet

1	ikke-RCT	alvorlig ^a	ikke alvorlig	alvorlig ^b	alvorlig ^{c,d,e}	-	31/4777 (0,6 %)	37/4777 (0,8 %)	RR 0,84 (0,52 til 1,35)	1 færre per 1 000 (fra 4 færre til 3 more)	⊕○○○ Svært lav
---	----------	-----------------------	---------------	-----------------------	---------------------------	---	-----------------	-----------------	-----------------------------------	--	-------------------

Ufri reseksjonsmargin (CRM)

1	ikke-RCT	alvorlig ^a	ikke alvorlig	alvorlig ^b	ikke alvorlig	-	140/4777 (2,9 %)	187/4777 (3,9 %)	RR 0,75 (0,60 til 0,93)	10 færre per 1 000 (fra 16 færre til 3 færre)	⊕⊕○○ Lav
---	----------	-----------------------	---------------	-----------------------	---------------	---	------------------	------------------	-----------------------------------	---	-------------

Total dødelighet (5 år)

1	ikke-RCT	alvorlig ^a	alvorlig ^d	alvorlig ^b	ikke alvorlig	-	-/3994	915/3994	HR 0,84 (0,75 til 0,94)	33 færre per 1 000 (fra 52 færre til 12 færre)*	⊕○○○ Svært lav
---	----------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------	---	--------	----------	-----------------------------------	---	-------------------

Forkortelser: RR, relativ risiko; HR, hazard ratio

**Absolutt effekt er beregnet fra det justerte effektestimatet og risikoen i kontrollgruppen (ujustert)*

Vi har nedgradert tillit til effektestimater (se anmerket i tabellen) for **a**: studie(r) med høy risiko for systematisk skjevhet, **b**: usikker overførbarhet til norske forhold, **c**: bredt konfidensintervall og få hendelser (lav statistisk styrke), **d**: ikke konsistens med resultater fra andre studier fra samme register.

Vedlegg 8: Relevante ekskluderte studier lest i fulltekst

Studier med feil problemstilling (n = 6)

Teo NZ, Ngu JC. A comparison between the da Vinci Xi EndoWrist Stapler and a conventional laparoscopic stapler in rectal transection: A randomized controlled trial. *Int J Med Robot.* 2023;19(3):e2501.

2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. An international multicentre prospective audit of elective rectal cancer surgery; operative approach versus outcome, including transanal total mesorectal excision (TaTME). *Colorectal Dis.* 2018;20 Suppl 6:33-46.

Soriano C, Bahnson HT, Kaplan JA, et al. Contemporary, national patterns of surgery after preoperative therapy for stage II/III rectal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2022;14(6):1148-1161.

Simon HL, de Paula TR, Profeta da Luz MM, Kiran RP, Keller DS. Predictors of Positive Circumferential Resection Margin in Rectal Cancer: A Current Audit of the National Cancer Database. *Dis Colon Rectum.* 2021;64(9):1096-1105.

Buonpane C, Efiang E, Hunsinger M, et al. Predictors of Utilization and Quality Assessment in Robotic Rectal Cancer Resection: A Review of the National Cancer Database. *Am Surg.* 2017;83(8):918-924.

Yamaoka Y, Kagawa H, Shiomi A, et al. Robotic-assisted surgery may be a useful approach to protect urinary function in the modern era of diverse surgical approaches for rectal cancer. *Surg Endosc.* 2021;35(3):1317-1323.

Studier med feil populasjon (n = 26)

Addae JK, Gani F, Fang SY, et al. A comparison of trends in operative approach and post-operative outcomes for colorectal cancer surgery. *J Surg Res.* 2017;208:111-120.

- Batool F, Collins SD, Albright J, et al. A Regional and National Database Comparison of Colorectal Outcomes. *JSLs*. 2018;22(4):e2018.00031.
- Glencer AC, Lin JA, Trang K, et al. Assessing the role of robotic proctectomy in obese patients: a contemporary NSQIP analysis. *J Robot Surg*. 2022;16(6):1391-1399.
- Keller DS, Senagore AJ, Lawrence JK, Champagne BJ, Delaney CP. Comparative effectiveness of laparoscopic versus robot-assisted colorectal resection. *Surg Endosc*. 2014;28(1):212-221.
- Feinberg AE, Elnahas A, Bashir S, Cleghorn MC, Quereshy FA. Comparison of robotic and laparoscopic colorectal resections with respect to 30-day perioperative morbidity. *Can J Surg*. 2016;59(4):262-267.
- Zhu XL, Yan PJ, Yao L, et al. Comparison of Short-Term Outcomes Between Robotic-Assisted and Laparoscopic Surgery in Colorectal Cancer. *Surg Innov*. 2019;26(1):57-65. doi:10.
- Cuk P, Simonsen RM, Komljen M, et al. Improved perioperative outcomes and reduced inflammatory stress response in malignant robot-assisted colorectal resections: a retrospective cohort study of 298 patients. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):155.
- Ezeokoli EU, Hilli R, Wasvary HJ. Index cost comparison of laparoscopic vs robotic surgery in colon and rectal cancer resection: a retrospective financial investigation of surgical methodology innovation at a single institution [published correction appears in *Tech Coloproctol*. 2022 Nov 3]. *Tech Coloproctol*. 2023;27(1):63-68.
- Hu KY, Wu R, Szabo A, Ridolfi TJ, Ludwig KA, Peterson CY. Laparoscopic Versus Robotic Proctectomy Outcomes: An ACS-NSQIP Analysis. *J Surg Res*. 2020;255:495-501.
- Rashidi L, Neighorn C, Bastawrous A. Outcome comparisons between high-volume robotic and laparoscopic surgeons in a large healthcare system. *Am J Surg*. 2017;213(5):901-905.
- Al-Mazrou AM, Baser O, Kiran RP. Propensity Score-Matched Analysis of Clinical and Financial Outcomes After Robotic and Laparoscopic Colorectal Resection. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(6):1043-1051.
- Jiménez Rodríguez RM, Díaz Pavón JM, de La Portilla de Juan F, Prendes Sillero E, Hisnard Cadet Dussort JM, Padillo J. Estudio prospectivo, aleatorizado: cirugía laparoscópica con asistencia robótica versus cirugía laparoscópica convencional en la resección del cáncer colorrectal [Prospective randomised study: robotic-assisted versus conventional laparoscopic surgery in colorectal cancer resection]. *Cir Esp*. 2011;89(7):432-438.

Albayati S, Hitos K, Berney CR, et al. Robotic-assisted versus laparoscopic rectal surgery in obese and morbidly obese patients: ACS-NSQIP analysis. *J Robot Surg*. 2023;17(2):637-643.

Bozkurt MA, Kocataş A, Gemici E, Kalaycı MU, Alış H. Robotic versus conventional laparoscopic colorectal operations: a single center experience. *Ulus Cerrahi Derg*. 2015;32(2):93-96.

Halabi WJ, Kang CY, Jafari MD, et al. Robotic-assisted colorectal surgery in the United States: a nationwide analysis of trends and outcomes. *World J Surg*. 2013;37(12):2782-2790.

Hu DP, Zhu XL, Wang H, et al. Robotic-assisted versus conventional laparoscopic surgery for colorectal cancer: Short-term outcomes at a single center. *Indian J Cancer*. 2021;58(2):225-231.

Yang SX, Sun ZQ, Zhou QB, et al. Security and Radical Assessment in Open, Laparoscopic, Robotic Colorectal Cancer Surgery: A Comparative Study. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818794160.

Askliid D, Ljungqvist O, Xu Y, Gustafsson UO. Short-term outcome in robotic vs laparoscopic and open rectal tumor surgery within an ERAS protocol: a retrospective cohort study from the Swedish ERAS database. *Surg Endosc*. 2022;36(3):2006-2017.

Lee GC, Bordeianou LG, Francone TD, et al. Superior pathologic and clinical outcomes after minimally invasive rectal cancer resection, compared to open resection. *Surg Endosc*. 2020;34(8):3435-3448.

Cleary RK, Mullard AJ, Ferraro J, Regenbogen SE. The cost of conversion in robotic and laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*. 2018;32(3):1515-1524.

Harr JN, Haskins IN, Amdur RL, Agarwal S, Obias V. The effect of obesity on laparoscopic and robotic-assisted colorectal surgery outcomes: an ACS-NSQIP database analysis. *J Robot Surg*. 2018;12(2):317-323.

Unruh KR, Bastawrous AL, Kaplan JA, Moonka R, Rashidi L, Simianu VV. The impact of obesity on minimally invasive colorectal surgery: A report from the Surgical Care Outcomes Assessment Program collaborative. *Am J Surg*. 2021;221(6):1211-1220.

Patel SV, Wiseman V, Zhang L, et al. The impact of robotic surgery on a tertiary care colorectal surgery program, an assessment of costs and short term outcomes: A Canadian perspective. *Surg Endosc*. 2022;36(8):6084-6094.

Lee MG, Chiu CC, Wang CC, et al. Trends and Outcomes of Surgical Treatment for Colorectal Cancer between 2004 and 2012- an Analysis using National Inpatient Database. *Sci Rep*. 2017;7(1):2006.

Lee YF, Albright J, Akram WM, Wu J, Ferraro J, Cleary RK. Unplanned Robotic-Assisted Conversion-to-Open Colorectal Surgery is Associated with Adverse Outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(6):1059-1067.

Mayo JS, Brazer ML, Bogenberger KJ, et al. Ureteral injuries in colorectal surgery and the impact of laparoscopic and robotic-assisted approaches. *Surg Endosc*. 2021;35(6):2805-2816.

Studier med feil intervensjon (n = 5)

Feng Q, Ng SSM, Zhang Z, et al. Comparison between robotic natural orifice specimen extraction surgery and traditional laparoscopic low anterior resection for middle and low rectal cancer: A propensity score matching analysis. *J Surg Oncol*. 2021;124(4):607-618.

Yeo HL, Abelson JS, Mao J, Cheerharan M, Milsom J, Sedrakyan A. Minimally invasive surgery and sphincter preservation in rectal cancer. *J Surg Res*. 2016;202(2):299-307.

Cho MS, Kim CW, Baek SJ, et al. Minimally invasive versus open total mesorectal excision for rectal cancer: Long-term results from a case-matched study of 633 patients. *Surgery*. 2015;157(6):1121-1129.

Midura EF, Hanseman DJ, Hoehn RS, et al. The effect of surgical approach on short-term oncologic outcomes in rectal cancer surgery. *Surgery*. 2015;158(2):453-459.

Parascandola SA, Hota S, Tampo MMT, Sparks AD, Obias V. The Impact of Conversion to Laparotomy in Rectal Cancer : A National Cancer Database Analysis of 57 574 Patients. *Am Surg*. 2020;86(7):811-818.

Studier med feil utfall (n = 1)

Lee TH, Kwak JM, Yu DY, et al. Lower Incidence of Postoperative Urinary Retention in Robotic Total Mesorectal Excision for Low Rectal Cancer Compared with Laparoscopic Surgery. *Dig Surg*. 2022;39(2-3):75-82.

Studier med feil språk (n = 2)

Tang B, Gao GM, Zou Z, et al. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020;23(4):377-383.

Huang ZK, Chi P, Huang Y. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2021;24(4):327-334.

Studier med kirurg i opplæring (n =3)

Somashekhar SP, Ashwin KR, Rajashekhar J, Zaveri S. Prospective Randomized Study Comparing Robotic-Assisted Surgery with Traditional Laparotomy for Rectal Cancer-Indian Study. *Indian J Surg*. 2015;77(Suppl 3):788-794.

Debaeky Y, Zaghloul A, Farag A, Mahmoud A, Elattar I. Robotic-Assisted versus Conventional Laparoscopic Approach for Rectal Cancer Surgery, First Egyptian Academic Center Experience, RCT. *Minim Invasive Surg.* 2018;2018:5836562.

Olthof PB, Giesen LJX, Vijfvinkel TS, Roos D, Dekker JWT. Transition from laparoscopic to robotic rectal resection: outcomes and learning curve of the initial 100 cases. *Surg Endosc.* 2021;35(6):2921-2927.

Konferanseabstrakt (n = 9)

Collinson FJ, Jayne DG, Pigazzi A, et al. An international, multicentre, prospective, randomised, controlled, unblinded, parallel-group trial of robotic-assisted versus standard laparoscopic surgery for the curative treatment of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(2):233-241.

Somashekhar SP, Ashwin KR, Rajashekhar J, Zaveri S. Prospective Randomized Study Comparing Robotic-Assisted Surgery with Traditional Laparotomy for Rectal Cancer-Indian Study. *Indian J Surg.* 2015;77(Suppl 3):788-794.

Valverde A, Goasguen N, Oberlin O. Robot-assisted laparoscopic rectal resection. *J Visc Surg.* 2014;151(5):377-387.

Li L, Yang X, Zhang W, et al. Robot-assisted versus laparoscopic surgery for colorectal cancer: Short-term outcome of a retrospective comparative study. *Annals of Oncol.* 2018; 29(Suppl 9): IX29.

Xu J, Wei Y, Ren L, Yi T, Yang L, Qin X. Robot-assisted vs laparoscopic vs open abdominoperineal resections for low rectal cancer: Short-term outcomes of a single-center prospective randomized controlled trial. *Ann Oncol.* 2017; 28(Suppl 5): 161.

Xu J, Wei Y, Chang W et al. Robot-assisted procedure versus open surgery for simultaneous resection of colorectal cancer with liver metastases: Short-term outcomes of a randomized controlled study. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl 10):42-56

Wei Y, Xu J, Ren L et al. Robotic vs. laparoscopic vs. open abdominoperineal resection for low rectal cancer: Short-term outcomes of a single-center prospective randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(15): 3603.

West NP, Jayne DG, Pigazzi A et al. Short term pathology results from the first worldwide randomised trial of robotic versus laparoscopic resection for rectal cancer (ROLARR). *J Pathol.* 2016;240:17.

Kr A, Kumar C. Total mesorectal excision for rectal cancer patients: a comparative triple arm study of surgical results in open vs laparoscopic vs robotic-assisted surgery. *Ann Oncol.* 2019;30 (Suppl 4):iv53.

Duplikat (n = 1)

Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. Robotic-assisted surgery compared with laparoscopic resection surgery for rectal cancer: the ROLARR RCT. Southampton (UK): NIHR Journals Library; September 2019.

Studier med for få deltakere (100-199 deltakere i minst én studiearm) (n = 20)

Garfinkle R, Abou-Khalil M, Bhatnagar S, et al. A Comparison of Pathologic Outcomes of Open, Laparoscopic, and Robotic Resections for Rectal Cancer Using the ACS-NSQIP Proctectomy-Targeted Database: a Propensity Score Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(2):348-356.

Tam MS, Kaoutzanis C, Mullard AJ, et al. A population-based study comparing laparoscopic and robotic outcomes in colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2016;30(2):455-463.

Jimenez-Rodriguez RM, Flynn J, Patil S, et al. Comparing outcomes of robotic versus open mesorectal excision for rectal cancer [published correction appears in *BJS Open*. 2022 Jan 6;6(1):]. *BJS Open.* 2021;5(6).

Hol JC, Burghgraef TA, Rutgers MLW, et al. Comparison of laparoscopic versus robot-assisted versus transanal total mesorectal excision surgery for rectal cancer: a retrospective propensity score-matched cohort study of short-term outcomes. *Br J Surg.* 2021;108(11):1380-1387.

Yamanashi T, Miura H, Tanaka T, et al. Comparison of short-term outcomes of robotic-assisted and conventional laparoscopic surgery for rectal cancer: A propensity score-matched analysis. *Asian J Endosc Surg.* 2022;15(4):753-764.

Kim JC, Lim SB, Yoon YS, Park IJ, Kim CW, Kim CN. Completely abdominal intersphincteric resection for lower rectal cancer: feasibility and comparison of robot-assisted and open surgery. *Surg Endosc.* 2014;28(9):2734-2744.

Crolla RMPH, Mulder PG, van der Schelling GP. Does robotic rectal cancer surgery improve the results of experienced laparoscopic surgeons? An observational single institution study comparing 168 robotic assisted with 184 laparoscopic rectal resections. *Surg Endosc.* 2018;32(11):4562-4570.

Park CH, Bae SU, Jeong WK, Baek SK. Early and late clinico-pathologic outcomes of minimally invasive total mesorectal excision for rectal cancer: A propensity score-matched comparison of robotic and laparoscopic approaches. *Int J Med Robot.* 2021;17(6):e2324.

Wang G, Wang Z, Jiang Z, Liu J, Zhao J, Li J. Male urinary and sexual function after robotic pelvic autonomic nerve-preserving surgery for rectal cancer. *Int J Med Robot.* 2017;13(1):10.1002/rcs.1725.

Tilney HS, Huddy JR, Nizar AS, Smith R, Gudgeon AM. Minimal access rectal cancer surgery: an observational study of patient outcomes from a district general hospital with over a decade of experience with robotic rectal cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2021;23(8):1961-1970.

Park JS, Kim NK, Kim SH, et al. Multicentre study of robotic intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg*. 2015;102(12):1567-1573.

Kethman WC, Harris AHS, Morris AM, Shelton A, Kirilcuk N, Kin C. Oncologic and Perioperative Outcomes of Laparoscopic, Open, and Robotic Approaches for Rectal Cancer Resection: A Multicenter, Propensity Score-Weighted Cohort Study. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(1):46-52.

Kim JC, Yang SS, Jang TY, Kwak JY, Yun MJ, Lim SB. Open versus robot-assisted sphincter-saving operations in rectal cancer patients: techniques and comparison of outcomes between groups of 100 matched patients. *Int J Med Robot*. 2012;8(4):468-475.

Park SY, Lee SM, Park JS, Kim HJ, Choi GS. Robot Surgery Shows Similar Long-term Oncologic Outcomes as Laparoscopic Surgery for Mid/Lower Rectal Cancer but Is Beneficial to ypT3/4 After Preoperative Chemoradiation. *Dis Colon Rectum*. 2021;64(7):812-821.

Li JJ, Zhang ZB, Xu SY, Zhang CR, Yang XF, Duan YX. Robotic versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision Surgery in Rectal Cancer: Analysis of Medium-Term Oncological Outcomes. *Surg Innov*. 2023;30(1):36-44.

Richards CR, Steele SR, Lustik MB, et al. Safe surgery in the elderly: A review of outcomes following robotic proctectomy from the Nationwide Inpatient Sample in a cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;44:39-45.

Kang J, Yoon KJ, Min BS, et al. The impact of robotic surgery for mid and low rectal cancer: a case-matched analysis of a 3-arm comparison--open, laparoscopic, and robotic surgery. *Ann Surg*. 2013;257(1):95-101.

Kim HJ, Choi GS, Park JS, Park SY, Yang CS, Lee HJ. The impact of robotic surgery on quality of life, urinary and sexual function following total mesorectal excision for rectal cancer: a propensity score-matched analysis with laparoscopic surgery. *Colorectal Dis*. 2018;20(5):O103-O113.

Tejedor P, Sagias F, Flashman K, et al. The impact of robotic total mesorectal excision on survival of patients with rectal cancer-a propensity matched analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(12):2081-2089.

Ishihara S, Kiyomatsu T, Kawai K, et al. The short-term outcomes of robotic sphincter-preserving surgery for rectal cancer: comparison with open and laparoscopic surgery using a propensity score analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(8):1047-1055.

Studier med kritisk høy risiko for systematiske skjevheter (n = 22)

Crain N, Ho NJ, Aboulian A. A Comparative Analysis of Short-term Patient Outcomes After Laparoscopic Versus Robotic Rectal Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(10):1274-1278.

Ose I, Perdawood SK. A nationwide comparison of short-term outcomes after transanal, open, laparoscopic, and robot-assisted total mesorectal excision. *Colorectal Dis*. 2021;23(10):2671-2680.

Justiniano CF, Becerra AZ, Xu Z, et al. A Population-Based Study of 90-Day Hospital Cost and Utilization Associated with Robotic Surgery in Colon and Rectal Cancer. *J Surg Res*. 2020;245:136-144.

Yang B, Zhang S, Yang X, et al. Analysis of bowel function, urogenital function, and long-term follow-up outcomes associated with robotic and laparoscopic sphincter-preserving surgical approaches to total mesorectal excision in low rectal cancer: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2022;20(1):167.

Kim JC, Yu CS, Lim SB, Park IJ, Kim CW, Yoon YS. Comparative analysis focusing on surgical and early oncological outcomes of open, laparoscopy-assisted, and robot-assisted approaches in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(6):1179-1187.

Bhama AR, Wafa AM, Ferraro J, et al. Comparison of Risk Factors for Unplanned Conversion from Laparoscopic and Robotic to Open Colorectal Surgery Using the Michigan Surgical Quality Collaborative (MSQC) Database. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(6):1223-1230.

Law WL, Foo DCC. Comparison of short-term and oncologic outcomes of robotic and laparoscopic resection for mid- and distal rectal cancer. *Surg Endosc*. 2017;31(7):2798-2807.

Giesen LJX, Dekker JWT, Verseveld M, et al. Implementation of robotic rectal cancer surgery: a cross-sectional nationwide study. *Surg Endosc*. 2023;37(2):912-920.

Rutgers ML, Detering R, Roodbeen SX, et al. Influence of Minimally Invasive Resection Technique on Sphincter Preservation and Short-term Outcome in Low Rectal Cancer in the Netherlands. *Dis Colon Rectum*. 2021;64(12):1488-1500.

Taylor JP, Stem M, Althumairi AA, et al. Minimally Invasive Proctectomy for Rectal Cancer: A National Perspective on Short-term Outcomes and Morbidity. *World J Surg*. 2020;44(9):3130-3140.

Lei X, Yang L, Huang Z, et al. No beneficial effect on survival but a decrease in postoperative complications in patients with rectal cancer undergoing robotic surgery: a retrospective cohort study. *BMC Surg*. 2021;21(1):355.

Bedrikovetski S, Dudi-Venkata NN, Kroon HM, Moore JW, Hunter RA, Sammour T. Outcomes of Minimally Invasive Versus Open Proctectomy for Rectal Cancer: A Propensity-Matched Analysis of Bi-National Colorectal Cancer Audit Data. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(6):778-787.

Del Gutiérrez Delgado MP, Mera Velasco S, Turiño Luque JD, González Poveda I, Ruiz López M, Santoyo Santoyo J. Outcomes of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery among patients undergoing resection for rectal cancer: an observational single hospital study of 300 cases. *J Robot Surg*. 2022;16(1):179-187.

Shiomi A, Kinugasa Y, Yamaguchi T, Kagawa H, Yamakawa Y. Robot-assisted versus laparoscopic surgery for lower rectal cancer: the impact of visceral obesity on surgical outcomes. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(10):1701-1710.

Bo T, Chuan L, Hongchang L, Chao Z, Huaxing L, Peiwu Y. Robotic versus laparoscopic rectal resection surgery: Short-term outcomes and complications: A retrospective comparative study. *Surg Oncol*. 2019;29:71-77.

Rouanet P, Bertrand MM, Jarlier M, et al. Robotic Versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision for Sphincter-Saving Surgery: Results of a Single-Center Series of 400 Consecutive Patients and Perspectives. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3572-3579.

Yamaguchi T, Kinugasa Y, Shiomi A, Tomioka H, Kagawa H, Yamakawa Y. Robotic-assisted vs. conventional laparoscopic surgery for rectal cancer: short-term outcomes at a single center. *Surg Today*. 2016;46(8):957-962.

Sueda T, Tei M, Nishida K, et al. Short-term outcomes of robotic-assisted versus conventional laparoscopic-assisted surgery for rectal cancer: a propensity score-matched analysis. *J Robot Surg*. 2022;16(2):323-331.

Konstantinidis IT, Ituarte P, Woo Y, et al. Trends and outcomes of robotic surgery for gastrointestinal (GI) cancers in the USA: maintaining perioperative and oncologic safety. *Surg Endosc*. 2020;34(11):4932-4942.

Parascandola SA, Hota S, Sparks AD, et al. Trends in utilization, conversion rates, and outcomes for minimally invasive approaches to non-metastatic rectal cancer: a national cancer database analysis. *Surg Endosc*. 2021;35(6):3154-3165.

Chen ST, Wu MC, Hsu TC, et al. Comparison of outcome and cost among open, laparoscopic, and robotic surgical treatments for rectal cancer: A propensity score matched analysis of nationwide inpatient sample data. *J Surg Oncol*. 2018;117(3):497-505.

Moghadamyeghaneh Z, Phelan M, Smith BR, Stamos MJ. Outcomes of Open, Laparoscopic, and Robotic Abdominoperineal Resections in Patients with Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(12):1123-1129.

Vedlegg 9: Aktuelle prosedyrekoder som er tatt med i kostnadsanalysen basert på KPP-modellen

JGB	Eksisjon av rectum
JGB00	Rektumreseksjon og kolorektal eller koloanal anastomose
JGB01	Laparoskopisk rektumreseksjon og kolorektal eller koloanal anastomose
JGB03	Rektumreseksjon med partiell eksisjon av mesorektum
JGB04	Laparoskopisk rektumreseksjon med partiell eksisjon av mesorektum
JGB06	Rektumreseksjon med total eksisjon av mesorektum
JGB07	Laparoskopisk rektumreseksjon med total eksisjon av mesorektum
JGB10	Rektumreseksjon og ende kolostomi
JGB11	Laparoskopisk rektumreseksjon og endekolostomi
JGB20	Partiell rektosigmoidektomi og abdominoperineal pull-through anastomose
JGB21	Laparoskopisk partiell rektosigmoidektomi og abdominoperineal pull-through anastomose
JGB30	Abdominoperineal rektumamputasjon
JGB31	Laparoskopisk og perineal rektumamputasjon
JGB33	Abdominoperineal rektumamputasjon med intersfinkterisk disseksjon
JGB34	Laparoskopisk abdominoperineal rektumamputasjon med intersfinkterisk disseksjon
JGB36	Vid eksisjon av rectum
JGB40	Proktectomi og endeileostomi
JGB50	Mukosal proktectomi og ileoanal anastomose
JGB60	Eksisjon av rectum og ileoanal anastomose
JGB61	Laparoskopisk eksisjon av rectum og ileoanal anastomose
JGB96	Annen reseksjon eller amputasjon av rectum
JGB97	Annen laparoskopisk reseksjon eller amputasjon av rectum
JFB53	Reseksjon av colon sigmoideum med rektumreseksjon
JFB54	Laparoskopisk reseksjon av colon sigmoideum med rektumreseksjon
ZXC96	Robotassistert inngrep

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Oktober 2024
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider
www.fhi.no

Saksnummer: 158-24

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for nye metoder og Direktoratet for medisinske produkter
Dato:	11.10.2024

Oppdrag: ID2023_075 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling til behandling av diabetes type II. Tilnærming til videre arbeid.**Hva saken omhandler**

Bestillerforum for nye metoder ga 19.06.2023 Folkehelseinstituttet følgende oppdrag:

En fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type II. Metodevurderingen avgrenses til subgrupper i dialog med oppnevnte fageksperter og Bestillerforum for nye metoder.

Folkehelseinstituttet leverte et notat/forarbeid og Bestillerforum drøftet saken 11.12.2023 (sak 190-23 og 191-23). Følgende ble besluttet:

For sak 190-23: I forbindelse med overføring av ansvar og oppgaver fra Folkehelseinstituttet til Direktoratet for medisinske produkter er det behov for å be om endringer i noen oppdrag

Beslutning: *Bestillerforum for nye metoder støtter at gjennomføringen av arbeidet med oppdraget overføres fra Folkehelseinstituttet til Direktoratet for medisinske produkter ved årsskiftet.*

For sak 191-23: Bestillerforum for nye metoder drøftet alternativene som Folkehelseinstituttet har skissert i saksdokumentet til møtet.

Beslutning: *Bestillerforum for nye metoder utsetter beslutningen om hvilken tilnærming det videre arbeidet med metodevurderingen skal ha til et senere møte.*

Direktoratet for medisinske produkter har nå levert et oppdatert notat/forarbeid.

Bestillerforum bes om å gjennomgå det vedlagte notatet og gi føringer for det videre arbeidet med en metodevurdering.

Vedlegg:

- Vedlegg. ID2023_075 Forarbeid til oppdraget fra Bestillerforum om kontinuerlig / flash glukosemåling til pasienter med diabetes type 2. Notat fra DMP

Notat - forarbeid til oppdraget fra Bestillerforum om kontinuerlig / flash glukosemåling til pasienter med diabetes type 2

Desember 2023
Oppdatert september 2024

Innhold

INNHold	2
OPPSUMMERING	3
FORORD	6
INNLEDNING	8
Oppdrag fra Bestillerforum og forarbeid til den fullstendig metodevurdering om glukosemålinger	8
Diabetes type 2	8
Beskrivelse av teknologien, måling av glukose	10
Mål og problemstilling	12
Fageksperter	13
RESULTATER INKLUDERT METODE	14
1. Hvilke pasientgrupper kan ha mest nytte av / være relevante for bruk av vevsglukosemåling i Norge	14
2. Effekt og sikkerhet av vevsglukosemåling sammenliknet med kapillær blodglukosemåling	15
3. Oppsummering av nylig publiserte retningslinjer, metodevurderinger og systematiske oversikter	16
4. Oppsummering av tidligere helseøkonomiske analyser	18
5. Direkte merkostnader ved en eventuell innføring av metoden i Norge	20
6. Organisatoriske aspekter ved en eventuell innføring av metoden i Norge	22
7. Pasientinvolvering i metodevurderingen	22
REFERANSER	23
VEDLEGG	25
Vedlegg 1: Metodisk kvalitet NICE-retningslinjen 2022	25
Vedlegg 2: Inklusjonskriterier, PICO, i NICE-retningslinjen 2022	29

Oppsummering

Dette er et notat og forarbeid til den fullstendige metodevurderingen «Kontinuerlig og flash glukosemåling for diabetes type 2» som ble gitt i oppdrag av Bestillerforum 19.06.2023.

Notatet ble utformet av Folkehelseinstituttet i samarbeid med fageksperter og levert til Bestillerforum i desember 2023. I desember 2023-møtet i Bestillerforum ble det bestemt at beslutningen om tilnærming til metodevurdering utsettes til et senere tidspunkt og at et eventuelt fremtidig oppdrag overføres til Direktoratet for medisinske produkter. Denne utgaven av notatet ble oppdatert av DMP i september 2024. Fagekspertene var ikke involvert i oppdateringsarbeid.

Hensikten med forarbeidet er å:

- utarbeide forslag til avgrensninger av pasientpopulasjonen med diabetes type 2 som kan være særlig aktuelle for flash/kontinuerlig glukosemonitorering
- utarbeide forslag til PICO for oppsummering av effekt og sikkerhet for flash/kontinuerlig glukosemåling sammenliknet med blodglukosemåling med fingerstikk
- presentere utvalgte oversikter over relevant klinisk dokumentasjon og helseøkonomiske analyser
- beskrive alternative rammer og mulige tilnærminger til metodevurderinger som kan gi beslutningsgrunnlag for hensiktsmessig bruk av flash/kontinuerlig glukosemåler hos pasienter med diabetes type 2 i Norge.
- skissere mulige økonomiske konsekvenser ved å innføre flash/kontinuerlig glukosemåling, avhengig av pasientpopulasjoner

Resultater

I samarbeid med fageksperter oppnevnt av Nye metoder fant vi at følgende pasientgrupper med diabetes type 2 vil ha særlig nytte av flash/kontinuerlig glukosemålere:

- Multiinjeksjonsbehandling med hurtigvirkende insulin og vedvarende utfordringer med hypoglykemier etter forsøk på insulinjustering
- Insulinbehandling og mer enn én episode med alvorlig hypoglykemi siste år
- Insulinbehandling og yrke der hypoglykemi kan ha store konsekvenser
- Yngre pasienter under insulinbehandling med psykisk utviklingshemming
- Kvinner med diabetes type 2 som bruker multiinjeksjonsbehandling med insulin ved planlegging av graviditet og i svangerskapet. Kan vurderes kontinuert i

barseltid dersom multiinjeksjonsregimet kontinueres og det er fare for hypoglykemi.

- Kortvarig bruk til opplæring og ved nyoppstått diabetes type 2 kan vurderes

Vi har også funnet at direkte årlige merkostnader forbundet med bruk av kontinuerlig eller flash glukosemåling istedenfor blodglukose måling med fingerstikk er ca. ■■■ kroner per pasient. Dette medfører kostnadskonsekvenser for helsetjenesten på mellom ■■ og ■■■ millioner totalt (avhengig av pasientpopulasjon) i direkte kostander.

Basert på foreløpig gjennomgang av tilgjengelig litteratur finner vi relevant klinisk dokumentasjon av effekt og sikkerhet samt helseøkonomisk analyser av flash/kontinuerlig glukosemålere sammenliknet med blodglukosemåling med fingerstikk for hele populasjonen av pasienter med type 2 diabetes som bruker insulin.

Det innebærer at vi kan utarbeide en fullstendig metodevurdering som belyser effekt og sikkerhet samt helseøkonomiske og organisatoriske konsekvenser for flash/kontinuerlig glukosemåling sammenliknet med blodglukosemåling for pasientpopulasjonen med diabetes type 2 som behandles med insulin.

Vi antar videre at det sannsynligvis er svært begrenset med klinisk dokumentasjon som er relevant for de spesifikke subgruppene av pasienter med diabetes type 2 som det er pekt på over, og som man anser vil ha særskilt nytte av flash/kontinuerlig glukosemåling.

Det er derfor lite sannsynlig at det er dokumentasjonsgrunnlag for å gjennomføre en fullstendig metodevurdering av subgruppene av pasienter med diabetes type 2 som ansees å ha særlig nytte av flash/kontinuerlig glukosemålere sammenliknet med blodglukosemåling.

Alternativet vil kunne være en begrenset metodevurdering som beskriver aktuelle subgrupper og kliniske begrunnelser for avgrensninger, anslag for kostnadskonsekvenser ved eventuell innføring av flash/kontinuerlig glukosemåling i de aktuelle subgruppene samt organisatoriske konsekvenser i samarbeid med fageksperter og pasientrepresentanter. En slik begrenset metodevurdering vil imidlertid ikke kunne undersøke effekt og sikkerhet eller kostnadseffektivitet i de særskilte subgruppene for flash/kontinuerlig glukosemåling sammenliknet med blodglukosemåling basert på fingerstikk.

Bestillerforum bes vurdere om det skal gjennomføres:

- 1) en fullstendig metodevurdering basert på hele populasjonen med type 2 diabetes som behandles med insulin. Dersom aktuelt også å gjøre subgruppeanalyser/oppsummeringer som angitt i punkt 2 nedenfor for populasjonene definert som særskilt relevante for bruk av flash/kontinuerlige glukosemålere
eller

- 2) en begrenset metodevurdering som beskrevet over av populasjonene definert som særskilt relevante for bruk av flash/kontinuerlige glukosemålere.

DMPs vurdering er at en fullstendig metodevurdering vil utgjøre et bedre beslutningsgrunnlag og er mest hensiktsmessig for å kunne utrede kostnadseffektivitet og organisatoriske aspekter ved innføring av flash/kontinuerlige glukosemålere for aktuell pasientgruppe, samt å vurdere langtidseffekt av metoden. Dette er tema som opptar det kliniske miljøet og kan være viktige å ha belyst når en beslutning om eventuell innføring skal tas.

Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i juni, 2023 oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å gjennomføre en fullstendig metodevurdering om Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling - Indikasjon II (ID2023_075). Metodevurderingen avgrenses til subgrupper i dialog med oppnevnte fageksperter og Bestillerforum for nye metoder.

Dette dokumentet utgjør et forarbeid i form av et notat med hensikten å avgrense metodevurderingen ved å beskrive pasientgrupper som kan være mest relevante for flash/kontinuerlig glukosemåling i Norge. I arbeidet med notatet samarbeider medarbeidere fra FHI med kliniske fageksperter fra helseforetakene.

Notatet ble først levert til Bestillerforum i desember 2023. Ettersom ansvaret for metodevurdering av medisinsk utstyr ble overført til det nye Direktoratet for medisinske produkter fra januar 2024, skal et eventuelt fremtidig oppdrag utføres av DMP. Notatet ble oppdatert av DMP i september 2024, uten involvering av fageksperter. Lagledning og medarbeidere tilknyttet DMP i tabellen nedenfor, har ansvaret for oppdatering av notatet.

Lagledning og medarbeidere

Lagleder: Anna Stoinska-Schneider (helseøkonomi, DMP)

Kontaktpunkt i ledelsen: Jan Marcus Sverre (FHI) / Martin Lerner (DMP)

Interne medarbeidere: Liv Giske (effekt og sikkerhet, FHI)
Annette Vogt Flatby (effekt og sikkerhet, DMP)
Gunn Eva Næss (litteratursøk, DMP)

Eksterne fagpersoner Ingrid Nermoen, Overlege i endokrinologi, førsteamanuensis, PhD, Ahus og UiO
Tore Julsrud Berg, Overlege i endokrinologi, professor, dr.med., OUS, UiO
Stina Therese Sollid, Overlege i endokrinologi, PhD, Vestre Viken HF
Siri Carlsen, Seksjonsoverlege i endokrinologi, PhD, Helse Stavanger HF
Ragnar Joakimsen, Seksjonsoverlege i endokrinologi, professor, PhD, UNN, UiT

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Direktoratet for medisinske produkter tar det fulle ansvaret for innholdet i notatet.

[navn]
avdelingsdirektør

[Navn]
prosjektleder

Innledning

Oppdrag fra Bestillerforum og forarbeid til den fullstendig metodevurdering om glukosemålinger

Folkehelseinstituttet har blitt bedt av Bestillerforum for nye metoder om å utføre en fullstendig metodevurdering om Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling - Indikasjon II (ID2023_075). Det ble videre besluttet at oppdraget avgrenses til subgrupper i dialog med oppnevnte fageksperter og Bestillerforum for nye metoder. Hensikten med dette notatet er, i samarbeid med fageksperter, å foreslå hvilke subgrupper av pasienter med diabetes type 2, som vil kunne ha mest nytte av flash/kontinuerlige glukosemålere samt å skissere et forslag til videre arbeid med en systematisk oversikt over effekt og sikkerhet og mulige helseøkonomiske vurderinger. Det opprinnelige notatet ble utformet av Folkehelseinstituttet og levert til Bestillerforum i desember 2023. Denne utgaven av notatet ble oppdatert av Direktoratet for medisinske produkter i september 2024, uten bidrag fra fageksperter.

Diabetes type 2

Forekomst og sykdomsbeskrivelse

Diabetes skyldes mangel på insulin og/eller nedsatt insulinvirkning (insulinresistens), og kan deles i flere undertyper. Felles for de alle er økt konsentrasjon av glukose i blodet. Diabetes type 2 er den vanligste formen og utgjør cirka 75-90 prosent av all diabetes (1;2). Forekomsten av sykdommen har økt betydelig de senere år, og det er anslått at cirka 270 000 har diagnosen diabetes i tillegg til cirka 60 000 med udiagnostisert diabetes i Norge i 2020 (2). Forekomsten av diabetes type 2 øker med økende alder, og er høyere i sosioøkonomisk svakere grupper. Enkelte etniske grupper er mer utsatt for å få sykdommen enn andre, særlig personer fra Asia og Afrika (1;2).

Utvikling av diabetes type 2 skyldes både arvelige og miljømessige faktorer. Overvekt, genetisk disposisjon, passiv livsstil og etnisitet regnes som de viktigste risikofaktorene, der overvekt er den viktigste enkeltfaktor (1). Røyking er også blant risikofaktorene (3).

Langtidskomplikasjoner ved dårlig regulert diabetes er hjertekarsykdommer som hjerteinfarkt, slag, sykdommer i øyets netthinne (retinopati), nyreskade (nefropati) og

nevropatier. Diabetes er en alvorlig sykdom og kan gi økt dødelighet av spesielt hjerteinfarkt og hjerneslag.

Diagnostiske kriterier for diabetes – fra den oppdaterte retningslinjen fra 2023 (1):

Diagnosen diabetes stilles ved:

- HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$ %), eller
- fastende glukose i plasma $\geq 7,0$ mmol/L, og/eller
- glukose $\geq 11,1$ mmol/L to timer etter en glukosebelastningstest

HbA1c bør brukes som primært diagnostikum for diabetes.

Verdi over diagnostisk grense må bekreftes i ny prøve før diagnosen kan stilles. Hvis pasienten har tilfeldig glukose i plasma $\geq 11,1$ mmol/L og symptomer på diabetes, er det ikke behov for ny prøve før diagnosen stilles.

For diagnostikk av svangerskapsdiabetes gjelder egne glukosebaserte kriterier.

Hyper- og hypoglykemi

Når insulinproduksjonen i bukspyttkjertelen er mangelfull eller ikke er høy nok til å kompensere for nedsatt insulinvirkning (insulinresistens) i lever og skjelettmuskulatur, stiger innholdet av glukose i blodet.

For høy glukosekonsentrasjon i blodet omtales som hyperglykemi og forekommer oftest hos pasienter med diabetes type 1, men også hos pasienter med diabetes type 2. Symptomene ved hyperglykemi er ofte uspesifikke, og inkluderer tretthet, slapphet, hyppig vannlatning, tørste, soppinfeksjoner, sår som ikke gror, kvalme og forvirring. Ved insulinmangel ved diabetes kan det oppstå ketoacidose, noe som krever sykehusinnleggelse. Det er flere innleggelser blant pasienter med diabetes type 1 enn type 2, fordi insulinmangel er hyppigere og mer uttalt hos de med diabetes type 1.

Medikamentell diabetesbehandling tar sikte på å senke blodsukkernivået. Bruk av insulin eller sulfonylurea kan føre til at blodsukkernivået blir for lavt, omtalt som hypoglykemi. Pasienter som behandles med både hurtig- og langtidsvirkende insulin er særlig utsatt. Også her er pasienter med diabetes type 2 mindre utsatt enn pasienter med diabetes type 1. Symptomer på hypoglykemi, som kalles «føling», er svetting, skjelving, uro/angst, tørste, kvalme, irritasjon, svimmelhet og forvirring. Ved alvorlig hypoglykemi kan personen miste bevisstheten. Hypoglykemi kan reguleres ved raskt å spise noe søtt slik at blodsukkernivået heves (4).

Behandling av diabetes type 2

I folkehelse rapporten fra FHI (2020) er det rapportert at 32 prosent av pasientene med diabetes type 2 ble behandlet med kun kost og/eller mosjon mens 68 prosent ble behandlet med blodsukkersenkende legemidler (5). For de fleste med diabetes type 2 er insulinbehandling ikke nødvendig, men for en begrenset gruppe pasienter kan insulinbehandling være nødvendig dersom blodsukkeret er veldig høyt eller dersom

medisiner og andre tiltak ikke har ønsket effekt eller er kontraindisert (6). Insulinbehandlingen kan kategoriseres i to hovedgrupper som må injiseres; enten som langtidsvirkende eller som hurtigvirkende insulinanaloger. For de fleste er langtidsvirkende insulinbehandling nok, og den tas vanligvis én til to ganger i døgnet. For enkelte andre kan det i tillegg være nødvendig å bruke hurtigvirkende insulin som settes til måltidene (6).

Hvilke pasientgrupper kan være aktuelle for kontinuerlig vevsglukosemåling ved diabetes type 2?

På grunn av den store gruppen med pasienter med diabetes type 2 og kostnader knyttet til bruken av kontinuerlig glukosemålingsapparater er det behov for å identifisere subgrupper av pasienter med diabetes type 2 som behandles med insulin og som vil kunne ha særlig nytte av denne type vevsglukosemålere. Egenmåling av glukosenivå er mest aktuelt for pasienter som tar insulin, men kan også gi økt trygghet og innsikt i sykdommen hos de som ikke bruker insulin (1).

Gruppeunntak inntil metodevurderingen er ferdigstilt

Interregionalt fagdirektørmøte besluttet 19.06.2023 (sak 136-2023) følgende gruppeunntak for diabetes type 2: Kontinuerlig glukosemåler (CGM) kan tildeles pasienter med diabetes type 2 i følgende tilfeller:

1. Når pasienten har insulinkrevende diabetes som til tross for langvarig oppfølging og mye egeninnsats fortsatt har et svært vanskelig regulerbart blodsukker og samtidig er plaget med gjentatte hypoglykemi episoder. Helsedirektoratets anbefaling om ønsket HbA1c 53 - 64 mmol/mol (7,0 - 8,0 %) skal ikke alene være kriterium for tildeling av CGM-utstyr til denne pasientgruppen.
2. Gravide pasienter med kjent diabetes der man finner medisinsk indikasjon for å bruke en CGM istedenfor det nasjonalt anbefalte bruken av egenmåling av blodsukker. Også kvinner med svangerskapsdiabetes der man finner medisinsk indikasjon for bruk av CGM-utstyr
3. Pasienter med alvorlig kronisk nyresvikt og mange-injeksjonsbehandling med insulin har forhøyet risiko for hypoglykemi på grunn av manglende glukose produksjon i nyrene og kan vurderes etter noe mer liberal indikasjon.

Tildeling av CGM til pasienter med diabetes type 2 skal godkjennes i etablert faggruppe eller av fagdirektør i ansvarlig helseforetak. På vegne av fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Beskrivelse av teknologien, måling av glukose

Når vi spiser, frigjøres glukose i blodbanen. Deretter sprer glukosen seg videre i interstitiell væske (væsken som fyller mellomrommene mellom celler) hvor den blir absorbert av celler for energi. Personer som bruker insulin, bør ha oversikt over egne

glukosenivåer i ulike situasjoner for å ta riktig mengde insulin. Egenmåling av glukosekonsentrasjon kan gjøres på flere måter.

Kapillær blodglukosemåling

Tradisjonell glukosemåling gjøres med fingerstikk og måling av glukosekonsentrasjon i blodet. En engangs nål (lansett) benyttes til å stikke hull i huden på fingeren og en bloddråpe fanges opp med en teststrimmel som analyseres i tilhørende apparat. Dette kan oppleves som litt smertefullt for mange. Hvor ofte en slik test må gjøres avhenger blant annet av hvor mye glukosenivåene varierer i løpet av døgnet og hvor godt man kjenner eget mønster hos seg selv. For pasienter med diabetes som bruker insulin er det vanlig å måle morgen og kveld og eventuelt til måltider (6).

Kontinuerlig vevsglukosemåling (CGM)

Ved CGM festes et lite apparat på overarmen eller magen (hos voksne) med en applikator. Apparatet, som er på størrelse med en mynt, måler konsentrasjonen av glukose i interstitiell væske i underhudsvevet ved hjelp av en sensor som penetrerer huden. Denne sensoren er belagt med et enzym, glukoseoksidase, som påskynder oksidasjonen av glukose samtidig som det dannes hydrogenperoksid. Ved dannelsen av hydrogenperoksid genereres en elektrisk strøm som er proporsjonal med konsentrasjonen av glukose i væsken. Det elektriske signalet konverteres deretter til glukoseverdien og sendes til en mottaker, for eksempel en smarttelefon eller medfølgende mottaker, via bluetooth. Informasjonen blir tilgjengelig for bruker ved hjelp av tilhørende programvare. Apparatet gjør avlesninger omtrent hvert 1-5. minutt som sendes øyeblikkelig til mottakeren. Brukeren vil blant annet ha tilgang til nåværende glukosenivå samt tidligere trender og informasjon om hvorvidt glukosenivået er på vei opp eller ned. Etter et måltid vil konsentrasjonen av glukose først øke i blodet, så i interstitiell væske. Siden CGM måler glukosekonsentrasjon i interstitiell væske og ikke i blodet, vil samtidig måling med CGM og kapillært ikke nødvendigvis gi helt likt resultat. Dette gjelder i alle situasjoner der blodsukker endrer seg raskt. Kapillær glukosemåling regnes som gullstandard da den reflekterer glukosenivå i blodsirkulasjonen.

CGM går for å være mindre smertefullt enn fingerstikk og kan gi glukosemålinger når fingerstikk ikke er praktisk mulig, for eksempel mens man sover og trener. Direkte etter å ha satt på ny sensor, må man imidlertid vente 60 minutter før man begynner å få målinger og de første målingene kan være mindre presise. Sensoren er forbruksvare og må byttes etter 10-14 dager eller tidligere om de faller av for eksempel ved av-/påkledning eller om man skumper borti den. Selv om man benytter CGM må man fremdeles måle blodglukose dersom man mistenker at avlesningene ikke stemmer. CGM-apparater tåler trykk dårlig og kan gi uriktige, falsk-lave verdier om man for eksempel ligger på det.

Flash glukosemåling (FGM)

Ved flash glukosemåling (FGM) setter man også et lite apparat på huden som har en sensor i interstitiell væske under huden. Denne utfører regelmessige målinger som lagres i apparatet i inntil 8 timer. Informasjonen overføres til mottakeren ved hjelp av

NFC-teknologi som innebærer at man må skanne sensoren med mottakeren (enten medfølgende enhet eller smarttelefon) når man ønsker å lese av glukoseverdier. Dersom man gjør dette minimum hver 8. time, vil man få en uavbrutt oversikt over tidligere glukoseutvikling.

CGM og FGM gjør det mulig for pårørende å følge med på glukoseverdiene uten å være fysisk til stede. Det er også mulig å få alarmer når glukoseverdiene er kritisk høye eller lave med begge typer produkt så lenge mottakeren er innenfor rekkevidde.

Mål og problemstilling

Bestillerforum for nye metoder ga FHI 19/6-2023 i oppgave å gjennomføre en fullstendig metodevurdering for kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type II. Metodevurderingen avgrenses til subgrupper i dialog med oppnevnte fageksperter og Bestillerforum for nye metoder lyder:

En fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type II. Metodevurderingen avgrenses til subgrupper i dialog med oppnevnte fageksperter og Bestillerforum for nye metoder.

Dette notatet er utarbeidet i samarbeid med kliniske fageksperter og har som hovedformål å utgjøre et grunnlag for en avgrensning for den fullstendige metodevurderingen: «Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling - Indikasjon II. Behandling av diabetes type II» Følgende spørsmål søkes avklart:

1. Beskrive hvilke pasientgrupper som kan være relevante for flash/kontinuerlig glukosemåling i Norge.
2. Forslag til PICO for oppsummering av effekt og sikkerhet for flash/kontinuerlig vevsglukosemåling sammenliknet med kapillær blodglukosemåling
3. Oppsummere nyere relevante publikasjoner og metodevurderinger som omhandler problemstillingene om bruk av flash/kontinuerlig glukosemåling ved diabetes type 2.
4. Oppsummere tidligere helseøkonomiske studier
5. Skissere mulige tilnærminger til beregninger av budsjettmessige virkninger ved en eventuell innføring av metoden i Norge
6. Organisatoriske konsekvenser som bør belyses i en fullstendig metodevurdering:
 - a. Ansvar for opplæring/oppfølging av de aktuelle pasientgruppene
 - b. Finansieringsansvar
7. Pasientpreferanser – ettersom vi ikke har med pasientrepresentanter i dette notatet, har vi ikke utredet spørsmålet. Pasientrepresentanter inkluderes i metodevurdering

Fageksperter

Før oppstart av prosjektet var fageksperter oppnevnt av Nye metoder med spesialitet innen endokrinologi og diabetesmedisin rekruttert som eksterne medarbeidere. To personer med diagnosen diabetes type 2 var rekruttert fra Diabetesforbundet. I forarbeidet med dette notatet deltok fagekspertene siden vi kun skulle sette foreløpige rammer for videre arbeid. I det videre arbeidet er det ønskelig i tillegg å inkludere fagpersoner med klinisk bakgrunn fra primærhelsetjenesten med erfaring på feltet.

Fageksperternes oppgaver i dette notatet har vært å bidra med utfyllende informasjon om pasientgrupper som kan være relevante for tiltakene CGM og FGM, klinisk praksis (opplæring i glukosemåling og oppfølging), utforming av mulige inklusjonskriteriene i PICO på bakgrunn av problemstillingen(e).

Fagekspertene vil bidra videre i den fullstendige metodevurderingen som starter opp i 2024.

Resultater inkludert metode

1. Hvilke pasientgrupper kan ha mest nytte av / være relevante for bruk av vevsglukosemåling i Norge

Metode

Vi søkte i retningslinjer fra land vi vanligvis sammenlikner oss med, (Sverige, Danmark, Australia, Storbritannia og Canada, Belgia) for å finne eksempler på pasientpopulasjoner som kunne ha nytte av eller være aktuelle for bruk av flash/kontinuerlige glukosemålere.

Den 01.11.2023 hadde vi et møte med fageksperter fra de fire regionale helseforetakene for å komme frem til aktuelle pasientpopulasjoner som utfra litteratur og klinisk erfaring kunne ha nytte av flash/kontinuerlige glukosemålere. Pasientpopulasjonene beskrevet i NICE- retningslinjen (2022) ble vurdert til ikke å være like relevante for norske forhold siden helsesystemene er organisert forskjellig. I Nasjonal veileder i endokrinologi, Insulinpumper, CGM og forbruksmateriell, <https://metodebok.no/endokrinologi> publisert 20.08.2023 hadde ekspertgruppen kommet frem til aktuelle pasientpopulasjoner relevante for norske forhold (7). I tillegg bestemte vi på møtet at også kortvarig bruk av flash/kontinuerlig glukosemålere kunne være aktuelt.

Resultater

Typiske indikasjoner for utlån av flash/kontinuerlig glukosemåling via Behandlingshjelpemidler (tidsavgrenset eller varig) kan være (7):

- Multiinjeksjonsbehandling med hurtigvirkende insulin og vedvarende utfordringer med hypoglykemier etter forsøk på insulinjustering
- Insulinbehandling og mer enn én episode med alvorlig hypoglykemi siste år
- Insulinbehandling og yrke der hypoglykemi kan ha store konsekvenser
- Yngre pasienter under insulinbehandling med psykisk utviklingshemming
- Kvinner med diabetes type 2 som bruker multiinjeksjonsbehandling med insulin ved planlegging av graviditet og i svangerskapet. Kan vurderes kontinuert i barseltid dersom multiinjeksjonsregimet kontinueres og det er fare for hypoglykemi.
- Kortvarig bruk til opplæring og ved nyoppstått diabetes type 2 kan vurderes (dette kom frem i møtet 01.11.23)

Sammenfatning: Fagekspertene foreslår at indikasjonene for bruk av flash/kontinuerlig glukosemålere er de samme som beskrevet ovenfor og i veilederen. Det kan være behov for å oppdatere søket i veilederen etter nyere studier publisert etter siste søkedato.

2. Effekt og sikkerhet av vevsglukosemåling sammenliknet med kapillær blodglukosemåling

I møtet med fagekspertene ble det foreslått å undersøke effekt og sikkerhet av flash/kontinuerlig glukosemålere sammenliknet med blodglukosemåling med fingerstikk hos pasienter med diabetes type 2 som bruker insulin. Utfallsmål var omtrent som i NICE-retningslinjen publisert i 2022. I tillegg til å søke etter RCT-er og systematiske oversikter kan det være relevant også å søke etter registerstudier og ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe publisert siste fem år. Hensikten ville være å få en oppfølgingstid på minst seks måneder eller mer (samt å undersøke real-world data).

En nærmere beskrivelse av den systematiske oversikten og PICO i retningslinjen fra NICE (2022) er gitt i avsnittet/kapittelet nedenfor i punkt 3.

Følgende inklusjonskriterier og PICO foreslås, men må utarbeides videre i samarbeid med fagekspertene og brukere:

Populasjon	Personer med diabetes type II over 18 år som bruker insulin
Intervensjon, tiltak	<ul style="list-style-type: none"> • Glukosemåling ved hjelp av kontinuerlig glukosemåling (CGM) • Glukosemåling ved hjelp av Flash glukosemåling (FGM)
Sammenligning	Blodglukosemåling ved hjelp av fingerstikk
Utfall	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • Tid innenfor glukosemåloområdet <ul style="list-style-type: none"> ○ Tid over glukosemåloområdet ○ Tid under glukosemåloområdet • Hypoglykemi <ul style="list-style-type: none"> ○ Alvorlig hypoglykemi ○ Nattdaglig hypoglykemi • Glykemisk variasjon • Livskvalitet og mental helse utfall • Dødelighet • Uønskede hendelser
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier (RCT) og systematiske oversikter. Ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe – helst real world data som i registre - med oppfølging på ett år eller mer
Publikasjonsår	For RCT og SR - fra siste oppdaterte søk

	For ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe (register): siste fem år
Land/Kontekst	Ingen begrensning
Språk	Engelsk, norsk, svensk og dansk
Annet	-

Ad studiedesign: For observasjonsstudier med kontrollgruppe: i det videre arbeidet kan det vurderes begrensninger - for eksempel studiestørrelse, varighet (over ett år) og om registerstudier skal inkluderes.

Dersom det er mulig og relevant kan det eventuelt gjøres subgruppeanalyser / hente inn studier som omhandler subpopulasjonene beskrevet nedenfor. Studiedesign må begrenses og bestemmes.

Populasjoner

- Multiinjeksjonsbehandling med hurtigvirkende insulin og vedvarende utfordringer med hypoglykemier etter forsøk på insulinjustering
- Insulinbehandling og mer enn én episode med alvorlig hypoglykemi siste år
- Insulinbehandling og yrke der hypoglykemi kan ha store konsekvenser
- Yngre pasienter under insulinbehandling med psykisk utviklingshemming
- Kvinner med diabetes type 2 som bruker multiinjeksjonsbehandling med insulin ved planlegging av graviditet og i svangerskapet. Kan vurderes kontinuert i barseltid dersom multiinjeksjonsregimet kontinueres og det er fare for hypoglykemi.
- Kortvarig bruk til opplæring og ved nyoppstått diabetes type 2

3. Oppsummering av nylig publiserte retningslinjer, metodevurderinger og systematiske oversikter

Nedenfor er korte beskrivelser av de mest relevante publikasjonene:

Diabetes retningslinje, Helsedirektoratet, 2023 (1):

I de nylig oppdaterte retningslinjene fra Helsedirektoratet er det gitt anbefalinger om bruk av CGM for diabetes type 1, men ikke type 2. Følgende anbefalinger for diabetes type 1 er gitt (1) (side 121):

Personer med diabetes type 1 bør vurderes for bruk av kontinuerlig vevsglukosemåler (continuous glucose monitoring, CGM), både ved mangeinjeksjonsbehandling og pumpebehandling. Dagens anbefalte CGM har god nøyaktighet og er for de fleste lette å bruke. De gir et mer komplett bilde av blodglukoseprofil over tid enn fingerstikk og gjør det lettere å ta fornuftige behandlingsvalg.

Følgende pasientgrupper kan eksempelvis ha særlig nytte av og behov for CGM:

- personer med sterkt svingende blodsukker og alvorlige hypoglykemier, særlig nattlige

- personer med nedsatt evne til å kjenne følinger
- visse utsatte yrkesgrupper der faren for hypoglykemi og følinger kan få store konsekvenser
- gravide med diabetes type 1
- personer som bor alene
- personer som opplever blodsukkersvingninger og hypoglykemier i forbindelse med fysisk aktivitet

Personer som har hatt én eller flere alvorlige hypoglykemiske episoder og som har vist at bruk av CGM i betydelig grad reduserer risikoen for alvorlige hypoglykemier, kan dispensasjon for å beholde førerkortet forutsette bruk av CGM.

Ellers vises det til «Nasjonal veileder i endokrinologi, Insulinpumper, CGM og forbruksmateriell, <https://metodebok.no/endokrinologi>» som vi har referert til i svar på problemstilling 1: Hvilke pasientgrupper kan ha mest nytte av / være relevante for bruk av flash/kontinuerlig glukosemålere i Norge

NICE- retningslinjen 2022 (8): Type 2 diabetes in adults: management

Pasienter med diabetes type 2 som kan ha mest nytte av vevsglukosemålere:

Anbefalingene i NICE 2022 er basert på evidens og komiteens kliniske erfaring. Anbefalingene lyder:

Voksne med diabetes type 2 med multiple daglige injeksjoner av insulin dersom noe av det følgende gjelder:

- De har tilbakevendende eller alvorlig hypoglykemi
- Nedsatt evne til å kjenne symptomer på lavt blodsukker (Impaired hypoglycemia awareness)
- De har tilstand eller funksjonshemming (inkludert lærevansker eller kognitiv svikt) som betyr at de ikke selv kan overvåke blodsukkeret ved kapillær blodsukkerovervåking, men kan bruke en isCGM (flash)-enhet (eller få den skannet for dem)
- De som ellers anbefales å måle seg selv minst 8 ganger daglig.
- Gravide har egne anbefalinger

Med tilbakevendende hypoglykemi menes: "Frequent events of hypoglycaemia that occur each week or month and have an impact on quality of life. Hyppige hendelser med glykemi som opptrer hver uke eller måned og har innvirkning på livskvaliteten

Med alvorlig hypoglykemi menes: "Episodes of hypoglycaemia that require assistance from another person to treat. Episoder med hypoglykemi der det kreves assistanse fra en annen person for å behandle hypoglykemien

Disse subgruppene ble diskutert med fagekspertene den 01.11.23, og vi kom frem til at de ikke var like relevante for norske forhold.

Effekt og sikkerhet

Rapporten og retningslinjen fra NICE publisert 2022 er en oppdatering av den tidligere retningslinjen fra 2015 (8). Det oppdaterte litteratursøket er utført i mai 2021. NICE-retningslinjen 2022 inneholder en systematisk oversikt med inklusjonskriterier som dekker problemstillingene i oppdraget fra Bestillerforum «Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling - Indikasjon II. Behandling av diabetes type II».

Inklusjonskriteriene i NICE-retningslinjen er bredere og omfatter hele populasjonen med diabetes type 2 samt at sammenlikningene gjøres mellom alle de tre intervensjonene: kontinuerlig glukosemålere, flash glukosemålere og blodglukosemåling med fingerstikk.

Søket i NICE- retningslinjen fra mai 2021 er kvalitetssikret av vår forskningsbibliotekar (GEN), og metodisk kvalitet av den systematiske oversikten er vurdert av AVF og LG ved hjelp av verktøyet AMSTAR 2 (vedlegg 1). Kvaliteten ble vurdert til å være høy til middels. Søket i NICE-retningslinjen omfattet RCT-er og systematiske oversikter, og relevante primærstudier fra disse ble inkludert. Forfatterne vurderte at søk etter ikke-randomiserte studier (observasjonsstudier?) ikke ville tilføye noe nytt. I syv studier brukte populasjonen insulin, i fire studier var populasjonen blandet dvs. disse studiene hadde inkludert pasienter som både brukte og ikke brukte insulin og i to studier brukte pasientene ikke insulin.

4. Oppsummering av tidligere helseøkonomiske analyser

Vi har gjort et scopingssøk etter tidligere økonomiske evalueringer av flash og kontinuerlig glukosemåling brukt hos pasienter med type 2 diabetes som vi anser som relevante for Norge. Det er imidlertid viktig å understreke at økonomiske vurderinger er sterkt kontekstavhengige og derfor er eventuell overførbarhet av resultater og konklusjoner til norske forhold forbundet med høy usikkerhet.

Vi har valgt tre kostnadsnytte-analyser (cost-utility analysis, CUA) og en kostnadsanalyse for omtale i dette notatet. To av CUA-ene var fra Storbritannia (8;9) og én fra Sverige (10). Pasientpopulasjonene i disse tre CUA-ene var pasienter med diabetes type 2, behandlet med insulin. Alle de tre analysene var basert på en validert og kommersiell tilgjengelig Core Diabetes Model (CDM) utviklet av IQVIA (11) og koblet med effektdata fra ulike kilder samt lokale kostnadsdata. Samtlige analyser fant at flash eller kontinuerlig glukosemålere var forbundet med helsegevinst i form av mellom 0,4 og 0,7 kvalitetsjusterte leveår (QALY) vunnet og med høyere kostnader enn blodglukosemåling med fingerstikk-metode. Konklusjoner om kostnadseffektivitet var avhengige av den inkrementelle kostanden per QALY vunnet og landets betalingsvillighet. I tabell 1 nedenfor presenterer vi karakteristika og hovedresultater til de tre CUA-ene.

Tabell 1. Tidligere konstandseffektivitetsanalyser

	Jendle et al. 2021 (10)	NICE guideline – economic model	Isitt et al. October 2022 (9)
--	------------------------------------	--	--

		report March 2022 (8)	
Kontekst	Sverige	Storbritannia	Storbritannia
Populasjon	Diabetes type 2 som får insulinbehandling og: 1) HbA1c på 8-9% 2) HbA1c på 9-12%	Diabetes type 2 som får insulinbehandling	Diabetes type 2 som får insulinbehandling
Intervensjon	FreeStyle Libre Flash Continuous Glucose Monitoring System (FSL)	1)Real-time Continuous glucose monitoring (rt-CGM) 2)Flash glucose monitoring (isCGM)	Real-time Continuous glucose monitoring (rt-CGM)
Komparator	Selvmålt blodglukose	Selvmålt blodglukose	Selvmålt blodglukose
Metode	IQVIA Core Diabetes model v9.5 med data fra en svensk registerstudie	IQVIA Core Diabetes model v9.5 med data fra NICE oppsummering om klinisk effekt	IQVIA Core Diabetes model med data fra en US-basert retrospektiv studie om insulinbehandlede pasienter
Kostnader for intervensjonen	SEK 11 220	rt CGM: GBP 2 000 isCGM: GBP 910	GBP 1 250
Kostnader for SMBG	SEK 5 260	GBP 437	GBP 402
Resultater: helsegevinst	1)HbA1c på 8-9%: +0,5 QALY 2) HbA1c på 9-12%: +0,57 QALY	1) rt-CGM: + 0,393 QALY 2) isCGM: + 0,464 QALY	+0,731 QALY
Resultater: Inkrementelle kostnader	1) HbA1c på 8-9%: SEK 109 958 2) HbA1c på 9-12%: SEK 82 171	1) rt-CGM: GBP 18 010 2) isCGM: GBP 5 589	GBP 2 694
Resultater: ICER	1) HbA1c på 8-9%: 219,127 SEK/QALY 2) HbA1c på 9-12%: 144,412 SEK/QALY	1) rt-CGM: 45 791 GBP/QALY 2) isCGM: 12 042 GBP/QALY	3 684 GBP/QALY

Konklusjon	Med en antakelse om betalingsvillighet på SEK 300 000, er flash glukosemåler sannsynligvis kostnadseffektiv for pasienter med type 2 diabetes behandlet med insulin	rtCGM er ikke kostnadseffektiv (selv med betalingsvillighet på GBP 30 000) isCGM er kostnadseffektiv (selv med betalingsvillighet på GBP 20 000)	rtCGM er mest sannsynlig kostnadseffektiv for pasienter med type 2 diabetes behandlet med insulin
-------------------	---	--	---

I tillegg til de tre CUA-ene, har vi også funnet en kostnadsanalyse som estimerer totale kostnader ved å tilby Flash glukosemåling til personer med alvorlig diabetes type 2 i Norge, utført av Copenhagen Economics på oppdrag fra Abbott Norge i oktober 2020 (12). Ved beregning av antall aktuelle personer som kunne ha nytte av flash glukosemålere, tok forfatterne utgangspunkt i at blant 216 000 personer med diabetes type 2, bruker 18% insulin. Blant disse vil ca. 17 600 (45%) bruke insulin flere ganger daglig. Det er antatt at ca. 60% av disse vil takke ja til et tilbud om vevsglukosemålere. Det utgjør totalt ca. 10 600 personer med diabetes type 2 som vil benytte seg av vevsglukosemålere. Kostandene forbundet med innkjøp av flash glukosemålere til denne gruppen estimeres til 141 millioner kroner. Det er antatt videre at reduksjon i kjøp av utstyr til fingerstikkmetoden er 87 millioner og besparelser forbundet med reduksjon i antall komplikasjoner som hypoglykemi og ketoacidose er 34 millioner. Basert på dette konkluderer Copenhagen Economics med at den totale inkrementelle kostanden av å tilby 10 600 norske pasienter flash glukosemålere, utgjør 20 millioner kroner i året (12).

5. Direkte merkostnader ved en eventuell innføring av metoden i Norge

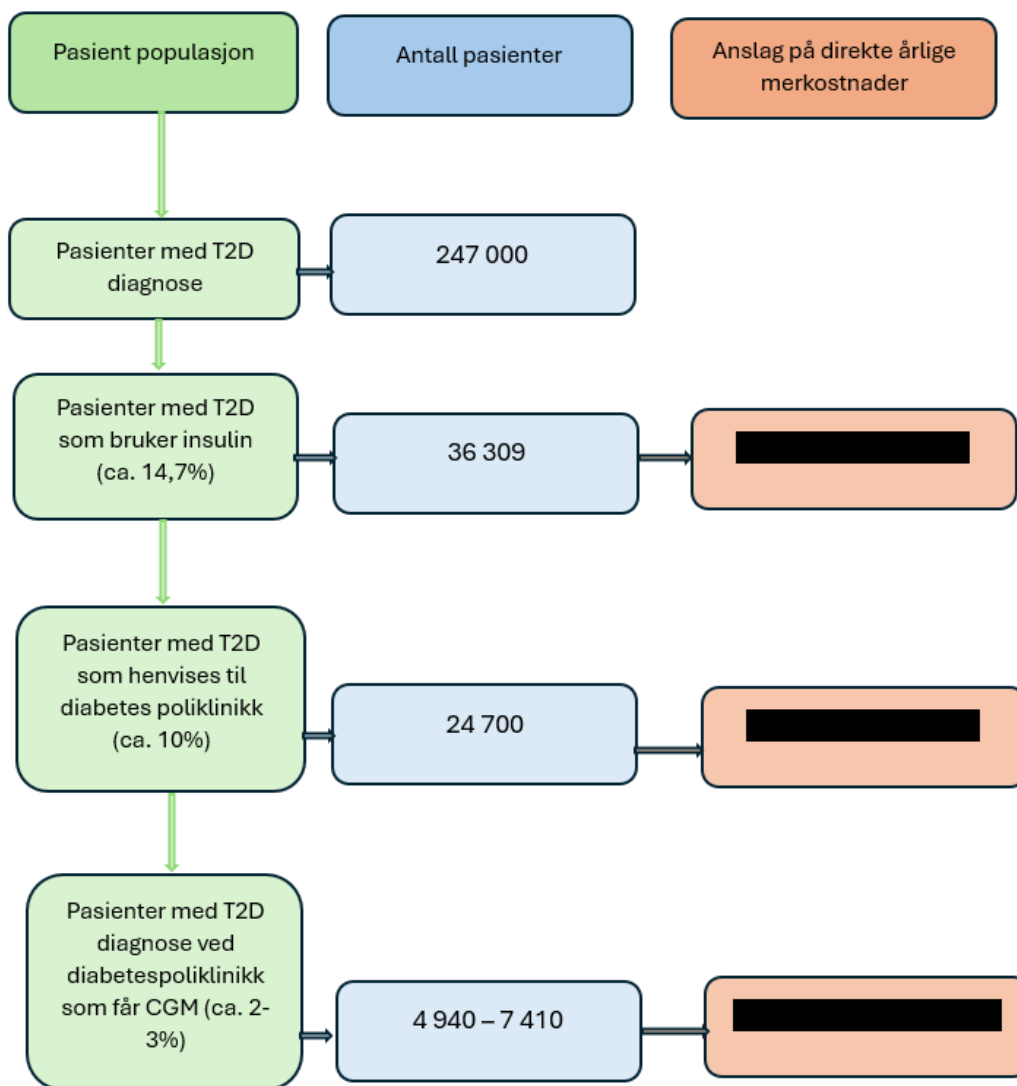
Kostnader

Vi har estimert kostnader forbundet med kapillær blodglukosemåling til ca. 8 795 norske kroner i året (13). Dette estimatet er basert på en antakelse om at pasienter med diabetes type 2 som bruker insulin, gjør gjennomsnittlig fire blodglukosemålinger daglig. Anslaget omfatter utgifter knyttet til teststrimler lansetter, blodprøvetaker og et blodsukkerapparat.

Vi har mottatt informasjon fra Sykehusinnkjøp om kontinuerlig glukosemålingssystemer som deles ut i dag til aktuelle pasienter gjennom spesialisthelsetjenesten. Gjennomsnittlige kostnader forbundet med bruk av disse systemene [redacted] kroner i året (14). Dette estimatet er basert på antakelser om gjennomsnittlig bruk og inkluderer ikke opplæring, oppfølging eller situasjoner der måleapparat må byttes ut tidligere enn etter to uker. Kostandene til ytterligere blodglukosemåling med tradisjonell metode er ikke inkludert i dette estimatet, selv om behov for å validere resultatene i praksis er til stede for noen pasienter.

Pasientgrunnlaget

En mulig tilnærming for å anslå antall pasienter relevante for intervensjonen er å ta utgangspunkt i 247 000 pasienter diagnostisert med diabetes type 2 i Norge (3). Som nevnt ovenfor, vil insulinbehandling ikke være nødvendig for de aller fleste pasientene. En norsk studie av Bakke og kollegaer fra 2017 (5), basert på data fra 2005 –2014 viste at omtrent 14,7 % av pasienter med diabetes type 2 ble behandlet med insulin. Hvor mange av disse pasientene som vil ha nytte av flash og kontinuerlig glukosemåling er uklart. Våre kliniske fageksperter som jobber ved diabetespoliklinikker ved norske sykehus, behandler pasienter med type 2 diabetes med vanskelig kontrollerbar sykdom, til tross for behandling i primærhelsetjenesten. Denne subpopulasjonen estimeres av fagekspertene til omtrent 10% av alle pasienter med diabetes type 2. Blant disse benytter, ifølge tall fra 2022 fra Norsk Diabetesregister for voksne, ca. 20-30% CGM, som utgjør 2-3% av alle pasienter med type 2 diabetes (15). Vi har gjort en grov stipulasjon av direkte årlige kostnader for helsetjenesten ved ulike antakelser om antall pasienter og presenter resultatene i figur 1. nedenfor.



Figur 1. Anslag på direkte kostnader knyttet til bruk av CGM avhengig av størrelsen på populasjon

Dette er grove estimater og bør vurderes forsiktig.

En analyse av budsjettkonsekvenser over en femårsperiode som del av metodevurderingen vil ha som målsetting å gjennomføre en mer pålitelig beregning av aktuelt pasientgrunnlag samt merkostnader forbundet med å åpne for Flash /CGM glukosemåling i aktuelle populasjoner.

6. Organisatoriske aspekter ved en eventuell innføring av metoden i Norge

Organisatoriske konsekvenser vil belyses i metodevurderingen:

Aktuelle tema:

- a. Ansvar for opplæring/oppfølging av de aktuelle pasientgruppene
- b. Behandlingsansvar for pasienter med type 2 diabetes som behandles med insulin? (eventuelt for subgrupper av pasienter med komplisert diabetes?)
- c. Finansieringsansvar for CGM til bruk av pasienter med type 2 diabetes

7. Pasientinvolvering i metodevurderingen

Det er avklart at representanter fra Diabetesforeningen vil involveres i det videre arbeidet med metodevurderingen, både med hensyn til innspill til utforming av prosjektplan og den endelige rapporten.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Diabetes, Nasjonal faglig retningslinje. Helsedirektoratet; 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
2. Stene LC, Ruiz PLD, Åsvold BO, Bjarkø VV, Sørgerd EP, Njølstad I, et al. Hvor mange har diabetes i Norge i 2020? Tidsskrift Den norske legeförening, 2020.
3. Folkehelseinstituttet. Folkehelse rapporten 2020. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nyheter/2020/nye-tall-om-hvor-mange-som-har-diabetes-i-norge/>
4. NHI.no. Lavt blodsukker, hypoglykemi, ved diabetes mellitus. 2023. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-naring/diabetes-type-1/lavt-blodsukker-hypoglykemi-ved-diabetes/>
5. Bakke A, Cooper JG, Thue G, Skeie S, Carlsen S, Dalen I, et al. Type 2 diabetes in general practice in Norway 2005-2014: moderate improvements in risk factor control but still major gaps in complication screening. BMJ Open Diabetes Res Care 2017;5(1):e000459. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000459
6. Diabetesforbundet. Behandling med insulin. 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.diabetes.no/diabetes-type-2/behandling/insulinbehandling-og-type-2/#section2>
7. Norsk Endokrinologisk Forening (NEF). Nasjonal veileder i endokrinologi: Insulinpumper, CGM og forbruksmateriell. 2023. Tilgjengelig fra: <https://metodebok.no/endokrinologi>
8. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. Published 2 December 2015. Last Updated: 29 June 2022. 2022.
9. Isitt JJ, Roze S, Sharland H, Cogswell G, Alshannaq H, Norman GJ, et al. Cost-Effectiveness of a Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in People with Type 2 Diabetes on Insulin Therapy in the UK. Diabetes Ther 2022;13(11-12):1875-90. DOI: 10.1007/s13300-022-01324-x
10. Jendle J, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Franzen S, Lamotte M, Levrat-Guillen F. Cost-Effectiveness of the FreeStyle Libre(®) System Versus Blood Glucose Self-Monitoring in Individuals with Type 2 Diabetes on Insulin Treatment in Sweden. Diabetes Ther 2021;12(12):3137-52. DOI: 10.1007/s13300-021-01172-1
11. IQVIA. IQVIA Incorporated. Core Diabetes Model.[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=News>
12. Jervelund C, Kilsdal L. Flash glukosemåling. Totalkostnaden ved å tilby Flash Glukosemåling til personer med alvorlig diabetes type 2 i Norge. Copenhagen Economics på vegne av Abbott Norge. 2020. Tilgjengelig fra: https://copenhageneconomics.com/wp-content/uploads/2021/12/copenhagen-economics_flash-glukosemaaling-i-norge.pdf
13. Helfo. Produkt- og prisliste Medisinsk forbruksmateriel ved diabetes. 2024.

14. Sykehusinnkjøp. Personlig kommunikasjon med Sykehusinnkjøp, divisjon nasjonale tjenester. 2023-2024.
15. Noklus. Norsk diabetesregister for voksne. Diabetes type 2, Årsrapport 2022 med plan for forbedringstiltak. 2023. Tilgjengelig fra:
<https://www.noklus.no/media/ml3bzcqac/type-2-%C3%A5rsrapport-norsk-diabetesregister-for-voksne-2022.pdf>

Vedlegg

Vedlegg 1: Metodisk kvalitet NICE-retningslinjen 2022

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or nonrandomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:

- Population
- Intervention
- Comparator group
- Outcome

Optional (recommended)

Timeframe for follow-up

Yes

No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes:

The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:

- review question(s)
- a search strategy
- inclusion/exclusion criteria
- a risk of bias assessment

For Yes:

As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:

- a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and
- a plan for investigating causes of heterogeneity
- justification for any deviations from the protocol

Yes

Partial Yes

No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:

- Explanation for including only RCTs
- OR Explanation for including only NRSI

25

OR Explanation for including both RCTs and NRSI

Yes

No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

searched at least 2 databases (relevant to research question)

provided key word and/or search strategy

justified publication restrictions (e.g. language)

For Yes, should also have (all the following):

searched the reference lists / bibliographies of included studies

searched trial/study registries

included/consulted content experts in the field

where relevant, searched for grey literature

conducted search within 24 months of completion of the review

Yes

Partial Yes

No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include

OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.

Yes

No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies

OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.

Yes

No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

Yes

Partial Yes

No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

described populations

described interventions

- described comparators
- described outcomes
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- described population in detail
- described intervention in detail (including doses where relevant)
- described comparator in detail (including doses where relevant)
- described study's setting
- timeframe for follow-up

Yes

Partial Yes

No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, and
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, and
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

Yes

Partial Yes

No

Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, and
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- methods used to ascertain exposures and outcomes, and
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

Yes

Partial Yes

No

Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies

Yes

No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

The authors justified combining the data in a meta-analysis

AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.

AND investigated the causes of any heterogeneity

Yes

No

No meta-analysis conducted

For NRSI

For Yes:

The authors justified combining the data in a meta-analysis

AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present

AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available

AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

Yes

No

No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

included only low risk of bias RCTs

OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.

Yes

No

No meta-analysis conducted

Kommentar: Sier de gjør det. De har analyser for ulike RoB – men tar de det videre til konklusjonen for resultatene? Vi tror ikke – og her spriker våre konklusjoner

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?

For Yes:

included only low risk of bias RCTs

OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results

Yes

No

Kommentar: Gjør analysene men vektlegger ikke tilstrekkelig etter vår mening

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any

heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

There was no significant heterogeneity in the results

OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review

Yes

No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias

Yes

No

No meta-analysis conducted

Trodde de gjorde det?

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding

they received for conducting the review?

For Yes:

The authors reported no competing interests OR

The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

Yes

No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. 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.

Vedlegg 2: Inklusjonskriterier, PICO, i NICE-retningslinjen 2022

Populasjon	Personer med diabetes type II over 18 år
Intervensjon, tiltak	<ul style="list-style-type: none">• Glukosemåling ved hjelp av kontinuerlig glukosemåling (CGM)• Glukosemåling ved hjelp av Flash glukosemåling (FGM)• Glukosemåling ved hjelp av fingerstikk
Sammenligning	De tre intervensjonene sammenliknes med hverandre
Utfall	Primære utfallsmål Alle utfallsmål blir sortert som følger: inntil 3 mnd, inntil 6 mnd, inntil 12 mnd, mer enn 12 mnd. <ul style="list-style-type: none">• HbA1c (dikotomt eller kontinuerlig utfall, avhengig av hvordan det er rapportert)• Tid innenfor glukosemåloområdet

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tid over glukosemåloområdet ○ Tid under glukosemåloområdet • Hypoglykemi (dikotomt eller kontinuerlig utfall, avhengig av hvordan det er rapportert) inkludert <ul style="list-style-type: none"> ○ Alvorlig hypoglykemi ○ Natlig hypoglykemi • Glykemisk variasjon? (glycaemic variability) • Dødelighet • Diabetisk ketoacidose (DKA) • % av data funnet? (% of data captured) <p>Sekundære utfallsmål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andre uønskede hendelser (dikotome) begrenset til: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diabetesrelatert sykehusinnleggelse ○ Funksjonsfeil hos CGM-monitor ○ Hyperosmolært hyperglykemisk syndrom ○ Alvorlige uønskede hendelser • Mental helse-utfall <ul style="list-style-type: none"> ○ Diabetesstress (diabetes distress) inkludert frykt for hypoglykemi og utbrenthet (diabetes burnout) ○ Diabetesrelatert depresjon ○ Kroppsbilde-problematikk (body image issues) relatert til CGM-bruk ○ Spiseforstyrrelser på grunn av diabetes • Bevissthet om hypoglykemi • Etterlevelse (dikotom) <p>Livskvalitet (kontinuerlig) – målt med validerte verktøy (eks. Short Form 12 (SF-12), Glucose Monitoring System Satisfaction Survey (GMSS), BG Monitoring System Rating Questionnaire (BGMSRQ), Hypoglycaemia Fear Survey- II (HFS-II))</p>
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier (RCT) og systematiske oversikter.
Publikasjonsår	Oppdatering av søket i publikasjonen fra 2015
Land/Kontekst	-
Språk	Engelsk
Annet	-

Saksnummer: 159-24

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for nye metoder og Direktoratet for medisinske produkter
Dato:	11.10.2024

Oppdrag: ID2023_035 Kvizartinib i kombinasjon med standard induksjonsbehandling med cytarabin og antrasyklin og standard konsoliderende kjemoterapi med cytarabin, etterfulgt av monoterapi med kvizartinib som vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er FLT3-ITD-positiv. Forslag til endring av oppdrag fra Direktoratet for medisinske produkter.

Hva saken omhandler i korte trekk

- Bestillerforum for nye metoder ga 20.03.2023 følgende oppdrag: «*En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for kvizartinib (Vanflyta) i kombinasjon med standard induksjonsbehandling med cytarabin og antrasyklin og standard konsoliderende kjemoterapi med cytarabin, etterfulgt av monoterapi med kvizartinib som vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er FLT3-ITD-positiv. Det bes om at leverandøren leverer dokumentasjon til det nordiske samarbeidet FINOSE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*»
- Kvizartinib (Vanflyta) fikk godkjent markedsføringstillatelse (MT) 06.11.2023 og metodenavnet/oppdraget ble 11.10.2024 justert i henhold til godkjent indikasjonsordlyd.
- Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har levert et notat (vedlagt) hvor de foreslår at den videre saksbehandlingen i Nye metoder kan ta utgangspunkt i den informasjon som fremkommer i notatet.
- I konkurransebestemmelsene til den åpne anbudskonkurranse for onkologi-legemidler (2407 Onkologi) fremgår det at kvizartinib, midostaurin og gilteritinib vil bli sammenlignet ved overlappende indikasjoner til akutt myelogen leukemi (AML), og DMP anser at en grundigere utredning av metoden ikke er hensiktsmessig.

Vedlegg:

1. Oppdrag ID2023_035_kvizartinib (Vanflyta)_Notat fra DMP til Bestillerforum

NOTAT TIL BESTILLERFORUM

Til:	Bestillerforum
Fra:	Direktoratet for medisinske produkter (DMP)
Dato:	12.09.2024

Hva saken omhandler i korte trekk

Dette gjelder bestilling ID2023_035: «Kvizartinib i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av FLT3-ITD-positiv akutt myelogen leukemi (AML)». Basert på opplysninger i saken, vurderer DMP at det er hensiktsmessig å forenkle omfanget av saksutredningen i form av et notat.

Kvizartinib (Vanflyta) fikk godkjent markedsføringstillatelse (MT) 06.11.2023, og er indisert i kombinasjon med standard induksjonsbehandling med cytarabin og antrasyklin og standard konsoliderende kjemoterapi med cytarabin, etterfulgt av monoterapi med kvizartinib som vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er FLT3-ITD-positiv (1).

Bakgrunn for saken

Vi viser til oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder 20.03.2023 i sak ID2023_035: «En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå Direktoratet for medisinske produkter) for kvizartinib i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av FLT3-ITD-positiv akutt myelogen leukemi. Det bes om at leverandøren leverer dokumentasjon til det nordiske samarbeidet FINOSE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS».

Daiichi Sankyo har ikke levert dokumentasjon til det nordiske samarbeidet Joint Nordic HTA-Bodies (JNHB) (tidligere FINOSE). Daiichi Sankyo har (29.04.2024) sendt inn dokumentasjon til en metodevurdering for ID2023_035 som inkluderer en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) av kvizartinib mot midostaurin (Rydapt), begge i kombinasjon med standard kjemoterapi i induksjons- og konsolideringsfasen, og som monoterapi i vedlikeholdsfasen. Det foreligger per i dag ikke data fra kliniske studier som direkte sammenlikner kvizartinib med midostaurin, og sammenlikningen som er gjort er basert på indirekte sammenlikninger (ITC). Studiene som ligger til grunn for ITC er de pivotale kliniske studiene QaANTUM-First (kvizartinib versus placebo) (2) og RATIFY (midostaurin versus placebo) (3). Begge disse studiene er dobbeltblindete, randomiserte (1:1), placebo-kontrollerte, fase III-studier. De to studiene er noe forskjellige, bl.a. i inklusjon av pasienter, og Daiichi Sankyo vurderte at det var nødvendig å gjøre tilpasninger for å muliggjøre en sammenlikning av resultatene fra de to studiene ved bruk av MAIC-metodikk («*matching adjusted indirect treatment comparison*»).

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram i regi av Helsedirektoratet, med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, herunder AML, og som også omhandler pasientpopulasjonen som har FLT3-mutasjoner, sist revidert i april 2024 (4). I henhold til disse retningslinjene består behandlingen av intensiv induksjonsbehandling (daunorubicin eller idarubicin kombinert med cytarabin), og pasienter som oppnår (komplett) remisjon, tilbys konsolideringskurer (f.eks. høydose cytarabin, men ulike behandlingsregimer kan benyttes, avhengig av pasientens alder og helsetilstand). Hos pasienter med FLT3-mutasjon anbefales tillegg av midostaurin, både i induksjons- og konsolideringsfasen. Pasientene vil i tillegg også vurderes for behandling med allogene stamcelletransplantasjon. For pasienter med FLT3-positiv AML som ikke behandles med allogene stamcelletransplantasjon, anbefales ett års vedlikeholdsbehandling med midostaurin. For pasienter med FLT3-positiv AML som behandles med allogene stamcelletransplantasjon, anbefales vedlikeholdsbehandling med sorafenib.

Midostaurin er tidligere metodevurdert til behandling av pasienter med FLT3-mutert AML (ID2017_025), og ble besluttet innført (21.10.2019) i norsk klinisk praksis av Beslutningsforum for nye metoder, til pasientgruppen i samsvar med legemiddelets godkjente indikasjon¹ (5).

I konkurransebestemmelsene til åpen anbudskonkurranse for onkologi-legemidler (2407 Onkologi), er det for gruppen/fagområdet «Blod og lymfekreft» angitt at: «Kvizartinib, midostaurin og gilteritinib vil bli sammenlignet ved overlappende indikasjoner til AML» (6).

Sykehusinnkjøp HF har per i dag avtaler på både midostaurin (Rydapt) og gilteritinib (Xospata) i legemiddelanbudet for onkologi (terapiområdet AML), men legemidlene er ikke rangert.

Gilteritinib (Xospata) er tidligere metodevurdert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær AML med FLT3-mutasjon (ID2019_095), en senere behandlingslinje ved AML enn det som er aktuell bruk i bestilt metodevurdering for kvizartinib. Det ble fattet en betinget beslutning om innføring av gilteritinib i norsk klinisk praksis (26.04.2021) av Beslutningsforum for nye metoder til denne pasientgruppen (7).

Anbefaling til Bestillerforum

DMP anser at en grundigere utredning av metoden ikke er hensiktsmessig, ettersom det allerede er besluttet at kvizartinib vil konkurranseutsettes. På dette grunnlag har DMP vurdert at det i denne metodevurderingen ikke er hensiktsmessig med en videre validering av Daiichi Sankyos innsendte helseøkonomiske modell eller inputdata som er benyttet i innsendt modell. Vi anbefaler derfor at oppdraget gitt til DMP i ID2023_035, utkvitteres med dette notatet.

Vi gjør samtidig oppmerksom på at bestilling ID2023_035 fikk oppdatert indikasjonsordlyd ved godkjent markedsføringstillatelse (06.11.2023). Bestillingen bør oppdateres for å samsvare med godkjent indikasjon. DMP foreslår derfor å endre oppdragstekst:

Fra:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kvizartinib i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av FLT3-ITD-positiv akutt myelogen leukemi. Det bes om at leverandøren leverer dokumentasjon til det nordiske samarbeidet FINOSE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Til:

Et bakgrunnsnotat leveres av Direktoratet for medisinske produkter for kvizartinib i kombinasjon med standard induksjonsbehandling med cytarabin og antrasyklin og standard konsoliderende kjemoterapi med cytarabin, etterfulgt av monoterapi med kvizartinib som vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er FLT3-ITD-positiv. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Direktoratet for medisinske produkter, 12.09.2024

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

¹ Midostaurin (Rydapt) er indisert i *kombinasjon med standard kjemoterapi som induksjonsbehandling (daunorubicin og cytarabin) og konsolideringsbehandling (høydose cytarabin), og for pasienter med komplett respons etterfulgt av monoterapi med midostaurin som vedlikeholdsbehandling, hos voksne pasienter med nylig diagnostisert AML med FLT3-mutasjon.*

Referanser:

1. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale: Vanflyta (kvizartinib). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/vanflyta-epar-product-information_no.pdf
2. Erba, HP, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023; 401 (10388): 1571-83.
3. Stone RM, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med 2017; 377: 454-64.
4. Helsedirektoratet. Maligne blodsykdommer – handlingsprogram: Nasjonal faglig retningslinje. (Sist faglig oppdatert: 17.04.2024). Tilgjengelig fra: [Maligne blodsykdommer - handlingsprogram - Helsedirektoratet](#)
5. Nye Metoder. ID2017_025: Midostaurin (Rydapt) - Behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML). (21.10.2019). Tilgjengelig fra: [Midostaurin \(Rydapt\) - Nye metoder](#)
6. Sykehusinnkjøp HF. Konkurransbestemmelser: Åpen anbudskonkurranse 2407 Onkologi. (2024). Tilgjengelig fra: [2407 Onkologi \(mercell.com\)](#)
7. Nye Metoder. ID2019_095: Gilteritinib (Xospata) - Behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon. (26.04.2024). Tilgjengelig fra: [Gilteritinib \(Xospata\) - Nye metoder](#)

Administrasjonsform	Intravenøst: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Dosering	Se Preparatomtalen for dosering
Markedsføringsstatus	Markedsført, og har godkjente MT-er for andre indikasjoner
Lenke til godkjent preparatomtale	Preparatomtalen
Lenke til EPAR	Dexdor : EPAR - Medicine overview Dexdor - EPAR - Assessment Report - Variation

Oversikt over markedsførte pakninger:

Handelsnavn	Styrke	Antall	Maksimal AUP	Varenr	MT-innehaver
Dexdor	100 mikrog/ ml	4 x 4	2052,00	470397	Orion Corporation - Espoo
Dexdor	100 mikrog/ ml	25 x 2	6335,50	390699	Orion Corporation - Espoo
Dexdor	100 mikrog/ ml	5 x 2	1296,10	596881	Orion Corporation - Espoo
Dexdor	100 mikrog/ ml	4 x 10	5075,70	034494	Orion Corporation - Espoo
Dexmedetomidine B. Braun	100 mikrog/ ml	10 x 2	2267,50	530874	B. Braun Melsungen AG
Dexmedetomidine B. Braun	100 mikrog/ ml	10 x 4	4769,70	038041	B. Braun Melsungen AG
Dexmedetomidine B. Braun	100 mikrog/ ml	10 x 10	11989,40	479746	B. Braun Melsungen AG
Dexmedetomidine Ever Pharma	100 mikrog/ ml	4 x 10	4817,50	151014	EVER Valinject GmbH
Dexmedetomidine Ever Pharma	100 mikrog/ ml	4 x 4	1929,60	098781	EVER Valinject GmbH
Dexmedetomidine Ever Pharma	100 mikrog/ ml	4 x 4	1929,60	175834	EVER Valinject GmbH
Dexmedetomidine Ever Pharma	100 mikrog/ ml	4 x 10	4817,50	474647	EVER Valinject GmbH
Dexmedetomidine EVER Pharma	100 mikrog/ ml	25 x 2	6220,00	450340	EVER Valinject GmbH
Dexmedetomidine EVER Pharma	100 mikrog/ ml	5 x 2	1151,90	499923	EVER Valinject GmbH
Dexmedetomidine Kalceks	100 mikrog/ ml	4 x 10	4817,50	532272	AS Kalceks
Dexmedetomidine Kalceks	100 mikrog/ ml	4 x 4	1929,60	141935	AS Kalceks
Dexmedetomidine Kalceks	100 mikrog/ ml	5 x 2	1151,90	166182	AS Kalceks
Dexmedetomidine Kalceks	100 mikrog/ ml	25 x 2	6220,00	063467	AS Kalceks

Det finnes flere produsenter av dette virkestoffet og samlet salg tilsvarer om lag 7000 – 8000 pakninger i året i perioden 2020-2024 for ATC koden N05CM18.

Det er ingen aktuelle metodevurderinger fra andre land:

Sverige, (TLV): N.A.

Danmark, (Medicinrådet): N.A.

[Skottland, \(SMC\)](#): The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.

England, (NICE/NHS): N.A.

Canada, (CADTH): N.A.

Anbefaling til Bestillerforum

I lys av opplysningene gitt over, anbefaler DMP at saken tas videre til beslutning sammen med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

Det bør vurderes om beslutningen skal gjelde hele det godkjente bruksområdet for legemidlene: For sedasjon av voksne pasienter i intensivbehandling når sedasjonsnivå ikke må være lavere enn at pasienten responderer på verbal stimulering (tilsvarende Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 til -3).

For sedasjon av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer som krever sedasjon, dvs. prosedyre- eller moderat sedasjon.

Legemiddelfirmaene har fått dette notatet til informasjon.

Direktoratet for medisinske produkter, 09.10.2024

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksnummer: 161-24

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for nye metoder og Direktoratet for medisinske produkter
Dato:	11.10.2024

Oppdrag: ID2024_032 Durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab (Imjudo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling hos voksne med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) uten sensibiliserende EGFR-mutasjoner eller ALK-positive mutasjoner. Forslag til endring av oppdrag fra leverandør.

Hva saken omhandler i korte trekk

- Bestillerforum for nye metoder ga 17.06.2024 følgende oppdrag: «En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab (Imjudo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling hos voksne med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) uten sensibiliserende EGFR-mutasjoner eller ALKpositive mutasjoner. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.»
- Leverandøren har sendt et innspill (vedlagt) hvor de foreslår en ending i det oppdrag som foreligger. AstraZeneca mener en effektsammenligning gjort av Direktoratet for medisinske produkter, fulgt av en kostnadssammenligning bør være tilstrekkelig for hele populasjonen.
- I sitt innspill skriver leverandøren også at de mener at det burde være tilstrekkelig med en beskrivelse av de klinkise dataene for den undergruppen av pasienter som har mutasjoner i KRAS, STK11 eller KEAP1-genene. For denne undergruppen skal de tilgjengelige dataene viser at det trolig er en bedre effekt av durvalumab og tremelimumab gitt sammen med kjemoterapi enn av dagens standardbehandling (PD-(L)1-hemmer og kjemoterapi gitt sammen).

Vedlegg:

1. Oppdrag ID2024_032. Forslag til endring fra firma_Mottatt 25.09.2024

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2024_032
Metodens tittel:	Durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab (Imjudo) ikombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling hos voksne med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) uten sensibiliserende EGFR-mutasjoner eller ALK-positive mutasjoner

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Bjørn Oddvar Strøm
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	AstraZeneca AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Bjoernoddvar.stroem@astrazeneca.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Etter Bestillingsforums behandling av sak ID2024_032 har vi hatt formøte med DMP (05.09.24). Etter det førsmøtet ble AstraZeneca og DMP enige om at det ikke er hensiktsmessig å sende inn en full kostnadseffektivitetsanalyse, men at en sammenligning av effekt vil være tilstrekkelig i denne saken.
Med de tilgjengelige dataene er det ikke mulig å vise at durvalumab og tremelimumab er bedre enn dagens stanardbehandling for hele pasientgruppen som er omfattet av bestillingen.

AstraZeneca mener derfor at en effektsammenligning gjort av DMP, fulgt av en kostnadssammenligning bør være tilstrekkelig for hele populasjonen.

For en undergruppe av pasienter med mutasjoner i KRAS, STK11 eller KEAP1-genene viser de tilgjengelige dataene at det trolig er en bedre effekt av durvalumab og tremelimumab gitt sammen med kjemoterapi enn av dagens standardbehandling (PD-(L)1-hemmer og kjemoterapi gitt sammen). AstraZeneca mener at det også her vil være tilstrekkelig med en beskrivelse av de kliniske dataene.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Metoden er ikke i bruk i Norge i dag

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

AstraZeneca mener at behandlingen trolig vil være mest aktuell for pasienter NSCLC med KRAS, STK11 og/eller KEAP1-mutasjoner. Godkjent indiasjon er for alle pasienter med metastatisk NSCLC, og denne bør derfor også belyses.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

I det nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft er PD-(L)1-hemmer i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi standardbehandling for denne pasientgruppen. I de siste oppdaterte anbudsanbefalingene er cemiplimumab anbudsvinner for denne indikasjonen.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)

Studien måler progresjonsfri overlevelse, livkvalitet og totaloverlevelse

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: Ja – siden august 2023

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Forslagsstiller er ansatt i AstraZeneca, som innehar markedsføringstillatelsene for både durvalumab og tremelimumab

Saksnummer: 162-24

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for nye metoder og Direktoratet for medisinske produkter
Dato:	11.10.2024

Oppdrag: ID2022_109, ID2023_086 og ID2021_106. Søknader om markedsføringstillatelser som er trukket eller avslått. Forslag om avbestilling av oppdrag.**Hva saken omhandler**

Direktoratet for medisinske produkter eller leverandør har informert om at søknader om markedsføringstillatelse (MT) enten er trukket av leverandør eller avslått av EMA (europeiske legemiddelbyrået) for følgende indikasjoner/indikasjonsutvidelser:

- Oppdrag ID2022_109:** En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for natriumfenylbutyrat og ursodoksikolaurin (Albrioza) til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS).
- Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 18.10.2022. EMA har ikke innvilget markedsføringstillatelse. Mer informasjon i vedlegg 1.
- Oppdrag ID2023_086:** Bimatoprost (Durysta) implantat for reduksjon av intraokulært trykk (IOP) hos voksne med åpenvinklet glaukom (OAG) eller okulær hypertensjon (OHT) som er uegnet for topikale IOP-senkende medisiner.
- Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 23.10.2023. MT-innehaver, Abbvie, har trukket sin søknad om markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjonen, og skriver at de heller ikke har noen planer om å søke om markedsføringstillatelse til EMA på nytt. Mer informasjon i vedlegg 2.
- Oppdrag: ID2021_106:** Voxelotor (Oxbryta) til behandling av hemolytisk anemi grunnet sigdcellesykdom (SCD) hos voksne og barn fra 12 års alder, som monoterapi eller i kombinasjon med hydroksykarbamid.
- Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 11.12.2023. EMA har anbefalt å stoppe salget av legemidlet Oxbryta mot sigdcellesykdom som en forholdsregel mens EMA undersøker nye data. Leverandøren som markedsfører Oxbryta har samtidig besluttet å trekke tilbake og tilbakekalle legemidlet fra alle land hvor det er tilgjengelig og å avslutte pågående kliniske studier, compassionate use og tidlige tilgangsprogrammer. Mer informasjon (på engelsk) på EMA:s nettsider:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/oxbryta> (europa.eu)

Forslag til beslutning for samtlige oppdrag i saken:

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget.

Vedlegg:

- ID2022_109 Natriumfenylbutyrat & ursodoksikolaurin (Albrioza)_Notat til B.fourm
- ID2023_086 bimatoprost (Durysta)_Info. fra firma til B.forum

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum for nye metoder

Til:	<i>Bestillerforum for nye metoder</i>
Fra:	<i>Direktoratet for medisinske produkter</i>
Dato:	<i>18.09.2024</i>

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag ID2022_109, En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for natriumfenylbutyrat og ursodoksikolaurin til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS).

Oppdragsdato: 18.10.2022

Den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) har ikke innvilget markedsføringstillatelse.

Bakgrunn for saken

På tidspunktet for den opprinnelige vurderingen i juni 2023, hadde EMA innvendinger mot at hovedstudien ikke viste tilstrekkelig at Albriozia var effektiv i å bremse forverringen av sykdommen. Dataene om overlevelse ble heller ikke ansett som pålitelige, gitt måten de ble samlet inn og analysert på. Som følge av dette vurderte EMA at en positiv balanse mellom fordeler og risikoer ved Albriozia ikke kunne fastslås. EMA anbefalte derfor å avslå markedsføringstillatelsen. Denne anbefalingen tok også hensyn til råd fra ekspertgrupper, inkludert pasientrepresentanter og eksperter innen nevrologi. Under en ny vurdering i oktober 2023 gjennomgikk EMA selskapets svar på innvendingene og konsulterte en gruppe eksperter innen nevrologi. EMAs innvendinger ble imidlertid ikke løst etter revurderingen, og det opprinnelige avslaget ble opprettholdt. EMA tok også hensyn til flere intervensjoner fra tredjepart, inkludert ALS pasientforeninger, ALS-forkjempere og en nasjonal nevrologiforening.

Informasjon om aktuelt legemiddel:

Handelsnavn	Albrioza
Virkestoff	Natriumfenylbutyrat / ursodoksikolaurin
ATC-kode	N.A.
Legemiddelfirma	Amylyx Pharmaceuticals
Godkjent indikasjon (MT)	Ikke aktuelt
MT-dato	Ingen tidligere godkjent indikasjon
MT-dato aktuell indikasjon	Ikke aktuelt
Aktuell indikasjon	Legemiddel til behandling av Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) som er en sjelden nervesykdom. De to virkestoffer i legemidlet skal bidra til å forhindre at nerveceller dør.
Øvrige indikasjoner og status i Nye Metoder	Ingen andre indikasjoner
Administrasjonsform	Peroralt eller via ernæringssonde, pulver til mikstur
Dosering	Ikke aktuelt
Markedsføringsstatus	Ikke innvilget MT og ikke markedsført på det norske markedet
Lenke til godkjent preparatomtale	Ikke aktuelt
Lenke til EPAR	Avslag på markedsføringstillatelse for Albrioza (natriumfenylbutyrat / ursodoksikolaurin) Albrioza: EPAR - Refusal public assessment report

Anbefaling til Bestillerforum

I lys av opplysningene gitt over, anbefaler DMP at saken tas videre til beslutning.

Legemiddelfirma har fått dette notatet til informasjon.

Direktoratet for medisinske produkter, 18.09.2024

Elisabeth Bryn

Enhetsleder

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2023_086
Metodens tittel:	Bimatoprost (Durysta)

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Louise Greve Dal
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Abbvie
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Louise.dal@abbvie.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
<p>Abbvie har trukket sin ansøgning tilbage om markedsføringstilladelse for Durysta (Bimatoprost implantat) til EMA. Abbvie har heller ingen planer om genansøge om markedsføringstilladelse til EMA.</p>

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?
Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Hvor er eventuelt metoden i bruk:
NA

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)
Beskriv kortfattet:
NA

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)
Beskriv kortfattet:
NA

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICO)
Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:
NA

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking
Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

NA

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

NA

10. Andre kommentarer

Abbvie indsendte i anmodning i august 2023 og har fået tildelt en forenklet metodevurdering (behandlet i Bestillerforum 23.10.2023). Abbvie trækker vores anmodning for Durysta tilbage, ID nummer ID2023-086.

Igangværende kliniske studier for Durysta vil fortsætte og færdiggøres som beskrevet i protokollene.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

Medarbejder i Abbvie

Saksnummer: 163-24

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Direktoratet for medisinske produkter
Dato:	10.10.2024

Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_038, ID2022_128, ID2024_021, ID2024_062. Notat fra Direktoratet for medisinske produkter og Sekretariatet for Nye metoder.**Hva saken omhandler**

Søknadsprosessen for å få markedsføringstillatelse (MT) for et nytt legemiddel gjennom EMA (det europeiske legemiddelverket) tar tid, og det blir ofte gjort presiseringer i indikasjonsordlyden underveis i prosessen frem til en godkjenning. Når Nye metoder har gitt et oppdrag før den endelige indikasjonsordlyden er fastsatt gjennom MT-prosessen, har Nye metoder behov for å endre metodenavn og oppdragsordlyd til å samsvare med den endelige indikasjonsordlyden. Sekretariatet og Direktoratet for medisinske produkter orienterer i denne saken Bestillerforum for nye metoder om at presisering(er) er foretatt i de oppdrag/metodenavn som listes under.

Fra januar 2024 er det Direktoratet for medisinske produkter som er utreder for alle metodevurderingene av legemidler (tidligere het de Statens legemiddelverk). Samtidig med at sekretariatet foretar presiseringene, endrer sekretariatet også navn på utreder i oppdragsteksten, fra Statens legemiddelverk til Direktoratet for medisinske produkter, for oppdrag som ble gitt før 2024.

Følgende bestilling/-er har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT-godkjenning:

ID2022_038 Fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A.Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (20.03.2023)

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fosdenopterin til behandling av molybden kofaktor-mangel type A. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 20.09.2024 endret til:

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2022_128 Ivosidenib (Tibsovo) i kombinasjon med azacitidin er indisert for behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med en isocitrat dehydrogenase-1 (IDH1) R132- mutasjon som ikke er kvalifiserte til å motta standard induksjonskemoterapiBeslutning i Bestillerforum for nye metoder (18.10.2022)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ivosidenib i kombinasjon med azacitidin til behandling voksne med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med isocitrat dehydrogenase-1 (IDH-1) mutasjon, og som er uegnet for intensiv induksjonsbehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Firma oppfordres til å sende inn dokumentasjon gjennom nordisk samarbeid i FINOSE.

Dette ble 08.10.2024 endret til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for Ivosidenib (Tibsovo) i kombinasjon med azacitidin til behandling voksne med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med isositrat dehydrogenase-1 (IDH-1) mutasjon, og som er uegnet for intensiv induksjonsbehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Firma oppfordres til å sende inn dokumentasjon gjennom nordisk samarbeid i JNHB (tidligere FINOSE).

ID2024_021 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel som førstelinjebehandling hos voksne med primær avansert eller tilbakevendende endometriekreft som er kandidater for systemisk behandling, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med olaparib ved endometriekreft som er mismatch repair proficient (pMMR).

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (22.04.2024)

En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi, etterfulgt av durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med olaparib (Lynparza) til førstelinjebehandling av voksne med avansert eller tilbakevendende endometriekreft. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Dette ble 09.10.2024 endret til: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel som førstelinjebehandling hos voksne med primær avansert eller tilbakevendende endometriekreft som er kandidater for systemisk behandling, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med olaparib ved endometriekreft som er mismatch repair proficient (pMMR). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Følgende bestilling har fått nytt ID-nummer:

ID2024_061 Idecabtagene vicleucel (Abecma) til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har mottatt minst to tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og hvor det er påvist sykdomsprogresjon under den siste behandlingen.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (23.09.2024)

En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for ideoabtagene vicleucel (Abecma) til behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og hvor det er påvist sykdomsprogresjon under den siste behandlingen. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Oppdatert informasjon 09.10.2024: Oppdraget gitt i Bestillerforum 23.09.2024 (sak 124-24) er i etterkant av møtet tildelt nytt ID-nummer. Anmodningen ble frem til møtet og i protokollen behandlet med ID-nummer ID2020_091, men den tidligere metoden gjaldt en annen linje enn det oppdraget som ble besluttet i møtet. Tidligere metode og historikk tilknyttet ID2020_091 opprettholdes.

Saksnummer: 164-24

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Direktoratet for medisinske produkter
Dato:	10.10.2024

Videreutvikling: Oppfølging av beslutning om mulighet for administrativt avslag uten drøfting i Bestillerforum ved anmodninger om revurdering, sak 072-24.**Hva saken omhandler**

Bestillerforum for nye metoder behandlet saken «Videreutvikling: Håndtering av anmodninger om revurdering – mulighet for administrativt avslag uten drøfting i Bestillerforum», sak 072-24 på sitt møte i april (22.04.2024).

Følgende står som beslutning i protokollen fra møtet: *Bestillerforum for nye metoder beslutter at det, i tråd med foreslått fremgangsmåte, innføres en mulighet for Nye metoder å avslå anmodninger om revurdering uten at disse drøftes i Bestillerforum. Begrunnelsen er i slike tilfeller som følger: "Sekretariatet kan i samråd med Direktoratet for medisinske produkter ikke se at opplysningene, som leverandøren viser til i anmodningen om revurdering, vil kunne resultere i en ny metodevurdering som vil endre gjeldende beslutning i Beslutningsforum for nye metoder". Bestillerforum ønsker orientering om hvilke anmodninger om revurdering som er blitt avslått. Ordningen tas opp igjen i Bestillerforum for nye metoder etter cirka seks måneder.*

Sekretariatet kan i samråd med Direktoratet for medisinske produkter informere Bestillerforum om at det per 10.10.2024 ikke er foretatt noen avslag med henvisning til sak 072-24.

Saksnummer: 165-24

Eventuelt