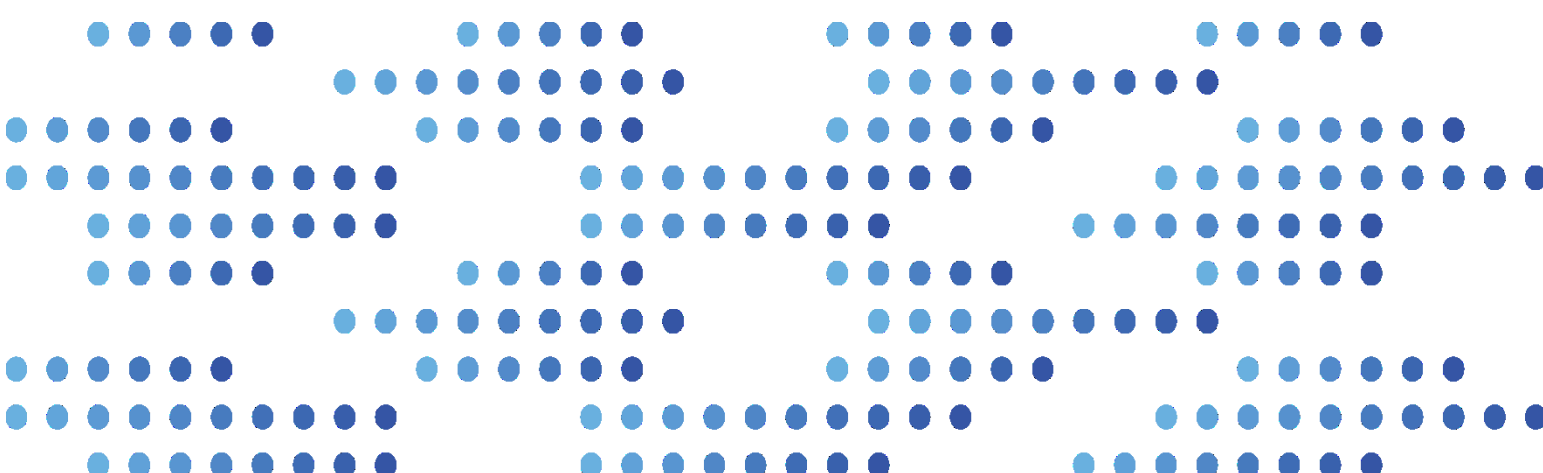




SUNDHEDSSTYRELSEN

Model for udarbejdelse af Den Nationale Rekommandationsliste

IRF



2017

Model for udarbejdelse af Den Nationale Rekommandationsliste IRF

© Sundhedsstyrelsen, 2017.

Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Sprog: Dansk

Version: 1.0

Versionsdato: (5.maj 2017)

Format: pdf

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,
(maj 2017).

Indhold

Indledning	4
Formål og målgruppe	4
Afgrænsning	5
Sygdomme	5
Lægemiddelgrupper	5
Fokuserede spørgsmål.....	8
Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	9
Besvarelse af fokuserede spørgsmål og rekommandationer	14
Beskrivelse of outcomes.....	14
Kontraindikationer.....	16
Interaktioner.....	16
Graviditet og amning.....	16
Patientværdier og patientpræferencer	16
Sammenfatning og rekommandationer	17
Relevante danske behandlingsvejledninger.....	19
Høring og offentliggørelse af baggrundsnotat	19
Opdatering og indplacering af nye lægemidler.....	20
Juridiske forhold	20
Generisk skabelon for udformning af baggrundsnotat	21

Indledning

IRF i Sundhedsstyrelsens arbejder for at fremme rationel brug af lægemidler – både valget mellem lægemidler, samt når et fravalg er det bedste valg. IRF leverer rådgivning og information målrettet læger i almen praksis baseret på den bedst tilgængelige evidens med en transparent og dokumenteret tilgang.

Formål og målgruppe

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) har til formål at støtte alment praktiserende lægers ordination i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret sygdom. NRL omfatter kun sygdomme og lægemidler, hvor iværksættelse og opfølgning på farmakologisk behandling primært forventes at kunne foregå i almen praksis varetaget af læger i almen praksis. NRL omfatter således ikke sygdomme og lægemidler, hvor den farmakologiske behandling ikke typisk iværksættes og følges i almen praksis (fx lægemidler, som anses som specialistbehandling, eller lægemidler, som kræver særlig monitorering og derfor hører til i hospitalsregi eller i regi af en speciallægepraksis). For hver udvalgt sygdom udarbejdes et baggrundsnotat, hvor relevante lægemidler grupperes i lægemiddelgrupper med tilhørende rekommandationer for hver lægemiddelgruppe på baggrund af en vurdering af effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner, og patientværdier og -præferencer.

NRL er ikke en behandlingsvejledning men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemiddel inden for en given lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe. NRL tager hverken priser eller tilskudsstatus i betragtning. NRL henvender sig først og fremmest til almen praksis, men vil også være relevant for andre aktører i sundhedsvæsenet og i samarbejdet mellem primær- og sekundærsektoren.

For hvert baggrundsnotat nedsættes en specialistgruppe af faglige eksperter med relevant klinisk erfaring. De enkelte specialistgrupper vil ofte varetage flere baggrundsnotater samtidig. Repræsentanter i specialistgruppen udpeges af relevante videnskabelige selskaber og skal have en bred faglig viden, som er relevant for de pågældende baggrundsnotater. Specialistgruppen bidrager til afgrænsning af de enkelte baggrundsnotater, formulering af fokuserede spørgsmål, identifikation af relevant litteratur, udarbejdelse af rekommandationer samt indstilling af de enkelte baggrundsnotater til endelig godkendelse af Sundhedsstyrelsen.

Der er nedsat et Rådgivende Udvalg for NRL bestående af medlemmer udpeget af Organisationen af Lægevidenskabelige Selskaber samt Danske Regioner. Det Rådgivende Udvalgs rådgiver IRF i alle trin under udarbejdelsen af NRL. Den primære opgave for det Rådgivende Udvalg er at drøfte den metodemæssige tilgang samt indstille de enkelte baggrundnotater til endelig godkendelse af Sundhedsstyrelsen. Formandskab og sekretariatsfunktionen for det Rådgivende Udvalg varetages af IRF.

Afgrænsning

Sygdomme

Der er 14 anatomiske hovedgrupper (A til V) i Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)-systemet, som omfatter samtlige lægemidler organiseret efter indholdsstof og virkeområde. Inden for hver anatomisk hovedgruppe identificeres de sygdomme, hvor behandling iværksættes i almen praksis - for anatomisk hovedgruppe A vil dette fx være behandling af ulcus ventriculi og type 2-diabetes. Sygdomme, som vurderes at være specialistbehandling, medtages derfor som udgangspunkt ikke (fx type 1-diabetes). På baggrund af de identificerede sygdomme udvælges dem, hvor byrden for almen praksis er betydelig, fx defineret ved et stort antal patienter, hvor farmakologisk behandling ofte indgår (fx type 2-diabetes). I den videre afgrænsning prioriteres de sygdomme, hvor flere lægemidler i samme lægemiddelgruppe har den pågældende indikation. Herefter udarbejdes ét baggrundsnotat per sygdom. Resultaterne af denne udvælgelse i flere baggrundsnotater, kan disse, såfremt det skønnes hensigtsmæssigt, håndteres i forskellige specialistgrupper.

Lægemiddelgrupper

For hvert baggrundsnotat identificeres samtlige lægemidler med indikation for behandling af den pågældende sygdom, hvor behandlingen primært iværksættes i almen praksis. Identificerede lægemidler grupperes efter virkningsmekanisme i lægemiddelgrupper, hvor ATC-klassifikationssystemet kan understøtte denne gruppering. Det er ikke et krav, at lægemidlerne i lægemiddelgruppen tilhører samme ATC-gruppe. Det er ligeledes ikke et krav, at samtlige lægemidler i fx en ATC-gruppe medtages i lægemiddelgruppen, da det er en sammenlignelig virkningsmekanisme blandt de udvalgte lægemidler, som er afgørende for, hvordan lægemiddelgruppen sammensættes. Der vil også være situationer, hvor lægemidler med samme virkningsmekanisme placeres i forskellige lægemiddelgrupper (fx topikale glukokortikoider grupperes i: [svagt, middelstærkt, stærkt, meget stærkt virkende]). Ligeledes vil der være

situationer, hvor en lægemiddelgruppe udgøres af kombinationspræparater (fx LAMA+LABA til KOL og topikal glukokortikoid+salicylsyre til psoriasis). En lægemiddelgruppe kan ikke omfatte både enkeltstofpræparater og kombinationspræparater, og disse vil derfor skulle håndteres som separate lægemiddelgrupper. I de situationer, hvor lægemiddelgruppen omfatter forskellige formuleringer af samme lægemiddel (fx depottabletter og plastre), bør disse i udgangspunktet håndteres som separate lægemidler inden for lægemiddelgruppen, med mindre særlige forhold taler for, at de kan slås sammen (fx gel, salve og creme). Omfatter lægemiddelgruppen forskellige administrationsformer (fx peroral og topikal), vil det være op til specialistgruppen at vurdere, om dette giver anledning til at opdele lægemiddelgruppen i henhold til administrationsform og dermed i flere lægemiddelgrupper. En eventuel inddeling i forhold til administrationsform skal bygge på, at patienterne, for hvilken den ene administrationsform er indiceret, adskiller sig klinisk fra patienterne, for hvilken den anden administrationsform er indiceret. Det er i sidste ende op til IRF i samarbejde med specialistgruppen og det Rådgivende Udvalg at beslutte hvilke lægemidler, som samles i de enkelte lægemiddelgrupper.

Inddelingen i lægemiddelgrupper vil efterfølgende danne grundlag for formulering af fokuserede spørgsmål i baggrundsnotatet. Fx omfatter baggrundsnotatet *type 2-diabetes* følgende 10 lægemiddelgrupper og dermed 10 fokuserede spørgsmål: 1) biguanider; 2) β -cellestimulerende midler [meglitinider og sulfonylurinstoffer]; 3) glitazoner; 4) DPP-4 hæmmere; 5) selektive SGLT-2-inhibitorer; 6) GLP-1 analoger; 7) hurtigtvirkende insulin og analoger; 8) intermediært virkende insulin og analoger; 9) kombination af hurtigt- og intermediært virkende insulin og analoger; 10) langtidsvirkende insulin og analoger.

For hver lægemiddelgruppe præciseres den patientgruppe inden for sygdommen, som rekommandationerne er gældende for. Denne præcisering vil i udgangspunktet omfatte patienter med indikation for behandling med et lægemiddel inden for denne lægemiddelgruppe (fx type 2-diabetes med indikation for behandling med en DPP-4-hæmmer eller psoriasis med indikation for behandling med topikal stærkt virkende glukokortikoid). I de situationer, hvor specialistgruppen vurderer, at det er afgørende at præcisere patientgruppen yderligere, kan det undtagelsesvis imødekommes. Det vil være i situationer, hvor specialistgruppen vurderer, at indikation for behandling er vanskelig at afgøre, fx hvis der ikke er danske behandlingsvejledninger, som præciserer, hvornår der er indikation. Præciseringen af patientgruppen bør være omfattet af den

godkendte indikation i henhold til det gældende danske produktresumé for samtlige lægemidler omfattet af lægemiddelgruppen. Der kan også være situationer, hvor specialistgruppen ønsker at vurdere samme lægemiddelgruppe til flere patientgrupper inden for sygdommen. Dette vil i så fald resultere i separate fokuserede spørgsmål samt separate anbefalinger.

De enkelte fokuserede spørgsmål vurderer de enkelte lægemidler i forhold til hinanden og i forhold til ingen farmakologisk behandling. I de tilfælde, hvor en lægemiddelgruppe kun omfatter ét lægemiddel (fx biguanider ved type 2-diabetes [metformin]), vil anbefalingen alene bygge på en sammenligning med ingen farmakologisk behandling (fx placebo). I de tilfælde, hvor en lægemiddelgruppe omfatter kombinationspræparater (fx LABA+LAMA til KOL eller topikale glukokortikoider+vitamin-D til psoriasis), vil anbefalingerne bygge på, hvordan de enkelte kombinationslægemidler inden for lægemiddelgruppen forholder sig til hinanden samt til enkeltkomponenterne alene. I forhold til sidstnævnte vil kun de enkeltkomponenter, der selvstændigt er relevante behandlingsmuligheder for patientgruppen, medtages. I de tilfælde, hvor ingen af enkeltkomponenterne selvstændigt er relevante behandlingsmuligheder for patientgruppen, vil der skulle sammenlignes med ingen farmakologisk behandling (fx placebo). Baggrundsnotatet vurderer således ikke, hvordan lægemidler fra forskellige lægemiddelgrupper forholder sig til hinanden (fx metformin [biguanider] i forhold til repaglinid [β -cellestimulerende middel]), hvilket er helt i tråd med, at NRL ikke er en behandlingsvejledning.

Off-label

Som udgangspunkt kan IRF ikke rekommandere brug af lægemidler off-label, medmindre særlige omstændigheder taler for det. I henhold til afgrænsning af sygdomme og lægemiddelgrupper tages der i første omgang udgangspunkt i de lægemidler, som i henhold til gældende danske produktresuméer har indikation for behandling inden for en given sygdom. Efterfølgende konfereres med specialistgruppen for at afklare, om der er lægemidler, som er relevante at medtage trods manglende godkendt indikation i henhold til produktresuméet. IRF vurderer herefter på individuel basis, om det er muligt at medtage disse. I de tilfælde, hvor IRF finder det relevant at inddrage off-label brug af lægemidler i forhold til det gældende danske produktresumé, uddybes årsagen i baggrundsnotatet. Dette kan fx være, at lægemidlet anbefales i henhold til danske og internationale guidelines (fx TCA til smertebehandling) eller ved stort nationalt forbrug, der er skønnet relevant. Det vil i rekommandationerne blive anført, hvis der er tale om off-label-anvendelse. I situationer,

hvor en lægemiddelgruppe omfatter både godkendte og off-label lægemidler til den pågældende sygdom, og disse findes ligeværdige valg, vil off-label lægemidler blive rangeret under godkendte lægemidler i de endelige rekommandationer.

Fokuserede spørgsmål

Ved udarbejdelsen af de enkelte fokuserede spørgsmål beskrives patientgruppen og lægemiddelgruppen. De enkelte fokuserede spørgsmål formuleres i en sætning fx ”Er opioider ligeværdige ved behandling af patienter med kroniske nociceptive smerter?” Dette betyder, at der ofte vil være flere fokuserede spørgsmål i de enkelte baggrundsnotater med opdeling i forskellige lægemiddelgrupper (fx et spørgsmål vedrørende opioider og et spørgsmål vedrørende NSAID). Til hvert fokuseret spørgsmål angives hvilke lægemidler, der ønskes vurderet i overensstemmelse med ovenstående. For hvert lægemiddel angives hvilken dosis, som vurderes. Indgår samme lægemiddel i forskellige formuleringer, kan de, hvis det findes relevant, håndteres separat. Der bliver kun angivet én dosis (eventuelt efterfulgt af et dosisinterval), alternativt må samme lægemiddel indgå i vurderingen med flere doser. Fastlæggelsen af dosis bestemmes med input fra specialistgruppen, men skal som udgangspunkt være i overensstemmelse med gældende produktresumé. Den valgte dosis skal repræsentere den dosis, som det vurderes, at hovedparten af patienterne bør behandles med, men ikke nødvendigvis afspejle en decideret doseringsvejledning. For lægemidler, hvor behandlingen indledes med en optitreringsperiode, angives den vedligeholdelsesdosis, som hovedparten af patienterne ender med at blive behandlet med. For lægemiddelgrupper med betydelig individuel dosering fx insulin og opioider angives for samtlige enkelte lægemidler en dosis, som specialistgruppen vurderer at være ækvipotent. Afviger valgte dosis fra gældende danske produktresumé, skal denne godkendes af IRF efter interne gældende retningslinjer på linje med inddragelse af off-label lægemidler. Lægemidlerne i hver lægemiddelgruppe indføres i et skema over lægemidler (se Tabel 1).

Tabel 1. Skema over lægemidler.

Lægemiddel	Formulering	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
<i>Eventuelle fodnoter</i>		

Efterfølgende udvælges de outcomes, som skal danne grundlag for rekommandationerne. De valgte outcomes skal være relevante for klinikerens såvel som for patienten. Valgte outcomes skal omfatte både effekt og bivirkninger. Effekt-outcomes kan omfatte dødelighed, kliniske hændelser (fx frakturer og slagtilfælde), patientrapporterede effektmål (fx symptomer, livskvalitet, funktionsevne). Vælges surrogatparametre, skal der være en evident sammenhæng mellem lægemidlets effekt på surrogatmålet og den kliniske effekt. Bivirkninger skal altid inkluderes som outcome (fx blødning, infektion, alvorlige bivirkninger/hændelser), og man bør herunder være opmærksom på eventuelle *warnings* fra EMA eller FDA (www.ema.europa.eu, www.fda.gov). Derudover er det vigtigt at fastlægge ved hvilke tidspunkter eller tidsintervaller, de valgte outcomes vurderes. Herunder om man ønsker at se på både kortsigtede og langsigtede virkninger, samt hvordan kortsigtet og langsigtet defineres. Dette er vigtigt, da effekter kan variere betydeligt over tid, og det kan således have stor betydning, om man vælger at fokusere på effekten efter fx seks uger eller efter et halvt år. Ønskes et givent outcome belyst ved forskellige tidspunkter, vil det indgå som to forskellige outcome. For hvert outcome bør der defineres en tærskelværdi for, hvad der anses som en klinisk relevant forskel (mindste klinisk relevante forskel). Det er som udgangspunkt specialistgruppen, som definerer denne forskel. I særlige tilfælde kan det være nødvendigt at inddrage outcome, som ikke er direkte relevante for patienten. Det vil fx gælde for fokuserede spørgsmål, som omfatter antibiotika, hvor det kan være relevant at medtage resistensudvikling. Der bør højst medtages syv outcomes. Valgte outcomes anføres i Tabel 2.

Tabel 2. Outcome

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
1)		
2)		
3)		
4)		
5)		
6)		
7)		
<i>Eventuelle fodnoter</i>		

Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Der foretages en individuel litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget for hvert enkelt fokuseret spørgsmål. I tilfælde, hvor det vurderes relevant, kan der søges efter litteratur for flere spørgsmål samtidig. Denne proces dokumenteres med en detaljeret beskrivelse af de enkelte søgestrategier samt flowdiagrammer over udvælgelse af evidensgrundlaget. De fokuserede

spørgsmål besvares med udgangspunkt i systematiske reviews (primært med metaanalyser) og/eller primærstudier (primært randomiserede kontrollerede studier), såfremt der ikke findes egnede systematiske reviews. Baggrunden for at fremhæve metaanalyser er ønsket om at identificere estimater for de enkelte outcomes. Lærebøger, narrative oversigtsartikler mv. benyttes som hovedregel ikke. Kun materiale publiceret i et offentligt, peer-reviewed forum på dansk eller engelsk medtages i udgangspunktet som evidensgrundlag. For at afdække evt. publikationsbias kan der i særlige tilfælde, hvor det findes relevant, udarbejdes en søgning efter upublicerede studier i anerkendte databaser som fx www.clinicaltrials.gov. Derudover kan søgningen udvides til at omfatte fx posters, abstracts m.v. fra kongresser. Hvor det findes relevant, kan materiale publiceret som led i markedsføringsgodkendelsen af lægemidler inddrages i evidensgrundlaget. Da fokus for NRL er valg mellem lægemidler inden for en lægemiddelgruppe, prioriteres systematiske reviews med metaanalyser, hvor to eller flere lægemidler inden for lægemiddelgruppen sammenlignes frem for metaanalyser med fx placebo som sammenligning.

I forhold til metaanalyser anvendes følgende hierarki ved udvælgelse af evidensgrundlaget:

1. Metaanalyser af randomiserede kontrollerede studier, som direkte sammenligner to eller flere lægemidler inden for lægemiddelgruppen.
2. Indirekte metaanalyser (netværksmetaanalyser) af randomiserede kontrollerede studier, hvor to eller flere lægemidler inden for lægemiddelgruppen sammenlignes. Metaanalyser af observationelle studier af høj kvalitet som direkte sammenligner to eller flere lægemidler inden for lægemiddelgruppen.
3. Metaanalyser af randomiserede kontrollerede studier, hvor to eller flere lægemidler inden for lægemiddelgruppen sammenlignes med en fælles komparator (fx placebo).
4. Metaanalyser af randomiserede placebokontrollerede studier af et lægemiddel inden for lægemiddelgruppen.
5. Andre typer af metaanalyser, som undersøger et lægemiddel inden for lægemiddelgruppen.

I forhold til primærstudier anvendes følgende hierarki ved udvælgelse af evidensgrundlaget:

1. Randomiserede kontrollerede studier, som direkte sammenligner to eller flere lægemidler inden for lægemiddelgruppen.

2. Observationelle studier, som direkte sammenligner to eller flere lægemidler inden for lægemiddelgruppen. Randomiserede placebokontrollerede studier af et lægemiddel inden for lægemiddelgruppen.
3. Andre typer af primærstudier, som undersøger et lægemiddel inden for lægemiddelgruppen.

Trin 1. Identifikation af eksisterende guidelines

Første trin i søgeprocessen er at identificere eksisterende relevante guidelines for de enkelte fokuserede spørgsmål. Der vil ikke blive lavet en systematisk litteratursøgning efter guidelines, men specialistgruppen vil blive spurgt om hvilke, de finder relevante. Dog vil relevante guidelines fra NICE, danske specialeselskaber, Medicinrådet, Sundhedsstyrelsen samt de store europæiske og amerikanske specialeorganisationer identificeres. Disse vil blive kritisk vurderet, og kun de, som bygger på systematiske litteratursøgninger samt transparent præsenterer evidensgrundlaget, vil kunne blive inddraget til besvarelse af fokuserede spørgsmål. Anvendes en eksisterende guideline til besvarelse af et fokuseret spørgsmål, vil det i relation til NRL være evidensgrundlaget, der tages udgangspunkt i og ikke de endelige anbefalinger fra den pågældende guideline. Eftersom det kun er evidensgrundlaget, som anvendes ved besvarelse af fokuserede spørgsmål, vil en kritisk vurdering af guidelines være den samme som ved vurdering af systematiske reviews.

[AMSTAR](#) er et værktøj udviklet til vurdering af kvaliteten af systematiske reviews, men anvendes i NRL-processen også til vurdering af guidelines. Det er i relation til NRL ikke et krav, at denne vurdering dokumenteres. En AMSTAR-vurdering består af 11 spørgsmål (se tabel 3), hvor specielt spørgsmål **3**, **7** og **9** bør være fundet tilfredsstillende opfyldt.

En IRF-medarbejder står for at indsamle relevante guidelines med input fra specialistgruppen. Den endelige udvælgelse bygger på fælles enighed mellem IRF og specialistgruppen, hvor vurderingen af kvaliteten af de enkelte guidelines indgår. I tilfælde, hvor ét eller flere outcome ikke kan besvares ud fra udvalgte guidelines, er det op til specialistgruppen og IRF at vurdere, om der skal suppleres med søgning efter systematiske reviews (*Trin 2*).

Tabel 3. AMSTAR-vurdering

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

Vurderes søgningen i en udvalgt guideline at være forældet, vil det blive vurderet, om der skal foretages en søgning efter primærlitteratur (randomiserede studier og i sjældne tilfælde observationelle studier) publiceret siden søgedato for pågældende guideline (*se Trin 3*). Den efterfølgende udvælgelse af supplerende primærlitteratur bygger på enighed mellem IRF og specialistgruppen, hvor vurderingen af kvaliteten af de enkelte studier indgår.

Trin 2. Eksisterende systematiske reviews

Identificeres ingen relevante guidelines til besvarelse af et givet fokuseret spørgsmål, foretages der en systematisk litteratursøgning efter systematiske reviews. I situationer, hvor udvalgte guidelines ikke kan besvare samtlige outcomes for et givet fokuseret spørgsmål, vil det være en individuel vurdering, om der skal søges efter systematiske reviews. Først søges efter Cochrane-reviews (indledningsvis fem år tilbage). Hvis der ikke findes nogen relevante reviews, søges dernæst efter andre systematiske reviews i MEDLINE fx via PubMed (indledningsvis fem år tilbage). Processen gentages med yderligere fem år (samlet højst 15 år tilbage) indtil minimum ét brugbart systematisk review er identificeret per fokuseret spørgsmål.

Søgningen efter Cochrane-reviews foretages i Cochrane Library, hvor søgestrategien bygger på søgeord for de enkelte lægemiddelnavne inden for lægemiddelgruppen samt søgeord for lægemiddelgruppen. I situationer, hvor lægemidlerne også bruges til andre sygdomme, kan søgningen afgrænses i henhold til sygdommen for det fokuserede spørgsmål. Alternativt til en decideret søgning i Cochrane Library kan det også vælges at ” Browse by Topic” og ” Browse by

Cochrane Review Group”. Søgningen efter andre systematiske reviews foretages i MEDLINE fx via PubMed ved brug af samme tilgang som ved Cochrane-reviews, dog afgrænses søgningen ved brug af følgende IRF-søgefilter:

<i>Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR “systematic review”[Title/Abstract] OR “systematic overview”[Title/Abstract] OR meta-analy*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR “Comparative effectiveness”[Title/Abstract] OR “Indirect comparison”[Title/Abstract] OR “mixed treatment comparison”[Title/Abstract] OR guideline*[Title/Abstract]</i>

En IRF-medarbejder udarbejder søgestrategien i tæt samarbejde med en medarbejder i Sundhedsstyrelsen med erfaring inden for systematisk litteratursøgning eventuelt med input fra specialistgruppen. En IRF-medarbejder står for at grovsortere resultatet af søgningen efter systematiske reviews med input fra specialistgruppen. Den endelige udvælgelse bygger på enighed mellem IRF og specialistgruppen, hvor vurderingen af kvaliteten af de enkelte systematiske reviews indgår.

Til vurdering af kvaliteten af systematiske reviews anvendes en AMSTAR-vurdering (tabel 3), hvor igen specielt **3**, **7** og **9** bør være fundet tilfredsstillende opfyldt.

I tilfælde, hvor ét eller flere outcomes ikke kan besvares ud fra udvalgte systematiske reviews, er det op til specialistgruppen og IRF at vurdere, om der skal suppleres med søgning efter primærstudier (*Trin 3*).

Vurderes søgningen i et udvalgt systematisk review at være forældet, kan der foretages en søgning efter primærstudier (randomiserede studier og i sjældne tilfælde observationelle studier) publiceret siden søgedato i det pågældende systematiske review. En IRF-medarbejder står for at grovsortere resultatet af den supplerende søgning efter primærlitteratur med input fra specialistgruppen. Den endelige udvælgelse bygger på enighed mellem IRF og specialistgruppen, hvor vurderingen af kvaliteten af de enkelte primærstudier indgår.

Trin 3. Primærstudier

Findes der heller ingen relevante systematiske reviews af tilfredsstillende kvalitet, kan det vælges at søge efter primærstudier (ofte kun randomiserede studier). Primærstudier søges som udgangspunkt uden tidsafgrænsning. Der skal dog tages højde for eventuelle udviklinger inden for relevante lægemidler således, at der ikke søges meningsløst langt tilbage. Søgestrategi efter primærstudier foretages i MEDLINE fx via PubMed ved brug af samme tilgang som systematiske reviews. Dog

afgrænses søgningen her fx ved brug af Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinjers søgefiltre for randomiserede eller observationelle studier. En IRF-medarbejder udarbejder søgestrategien i tæt samarbejde med en medarbejder i Sundhedsstyrelsen med erfaring inden for systematisk litteratursøgning eventuelt med input fra specialistgruppen. En IRF-medarbejder står for at grovsortere resultatet af søgningen efter primærstudier med input fra specialistgruppen. Den endelige udvælgelse bygger på enighed mellem IRF og specialistgruppen, hvor vurderingen af kvaliteten af de enkelte studier indgår.

Ved behov for vurdering af primærstudiers kvalitet henvises til www.riskofbias.info. Det er i relation til NRL ikke et krav, at denne vurdering dokumenteres.

Vurderes det efter søgning efter primærstudier, at det ikke er muligt at besvare et fokuseret spørgsmål ud fra publiceret evidens, eller specialistgruppen har vurderet, at det ikke er relevant at søge efter primærstudier, vil besvarelsen bygge på en faglig konsensus i specialistgruppen.

Dokumentation og håndtering

Der udarbejdes søgeprotokoller for hver søgning. Søgeprotokollen dokumenterer på en detaljeret og transparent måde, hvordan der er søgt, og hvor der er søgt. Søgeprotokollen er med til at sikre konsistens ved opfølgning eller gentagelse af søgningerne.

Søgeprotokollen bør indeholde følgende elementer

- Informationskilder
- Søgestrategi (kombination af søgetermer) og resultat for hver enkelt informationskilde

Søgeresultaterne fra de forskellige databaser håndteres i onlineprogrammet Covidence. Covidence anvendes til at generere et flowdiagram for udvælgelsen af evidensgrundlaget, der dokumenterer hvor mange referencer, der blev fundet, og hvilke der blev sorteret fra.

Besvarelse af fokuserede spørgsmål og rekommandationer

Beskrivelse of outcomes

På baggrund af det udvalgte evidensgrundlag beskrives estimerne for samtlige effektoutcomes, dernæst samtlige bivirkningsoutcomes. Outcomes beskrives både for de enkelte lægemidler i

lægemiddelgruppen i relation til hinanden samt i forhold til ingen farmakologisk behandling og ved kombinationslægemiddelgrupper i forhold til relevante enkeltkomponenter. For outcomes, som ikke kan besvares på baggrund af den udvalgte evidens, anføres dette.

Der er umiddelbart stor forskel på kvaliteten af evidens mellem studier med og uden randomisering. I forhold til anvendelse af evidens baseret på observationelle studier (systematiske reviews eller primærstudier) er udgangspunktet, at de ikke bør anvendes. Disse kan dog udgøre et relevant grundlag i forhold til vurdering af langtidseffekt samt bivirkninger, hvor der ofte ikke er tilstrækkeligt grundlag fra randomiserede studier. Inddrages evidens fra observationelle studier ved besvarelsen af de fokuserede spørgsmål, prioriteres kohortestudier frem for øvrige observationelle studiedesign. Da kvaliteten af evidens fra observationelle studier som udgangspunkt vægtes lavere end evidens fra randomiserede studier, bør tiltroen til outcomes afspejle dette og derfor tillægges mindre vægt i de endelige anbefalinger.

Estimater bør udtrykkes i så absolutte værdier som muligt fx number needed to treat (NNT) eller number needed to harm (NNH) eller risikoforskelle, herunder om der er tale om en klinisk relevant forskel i henhold til en prædefineret tærskel. Fx ”med lægemiddel A opnår relevant flere patienter *remission efter 6 måneder* end med lægemiddel B (NNT = 3 [95% CI 0 til 6]); ”med lægemiddel A opnår statistisk signifikant flere patienter *remission efter 6 måneder* end med lægemiddel B, men forskellen var ikke relevant (NNT = 100 [95% CI 95 til 105]). Beskrivelsen af hvert outcome kan suppleres med forbehold, der relaterer sig til begrænsninger i evidensgrundlaget. Dette kan fx relatere sig til studiedesign (randomiseret eller observationelt), risiko for bias (inklusive interessekonflikter), indirekte evidens i forhold til det pågældende fokuserede spørgsmål (dvs. i forhold patientgruppen, doser på lægemidler, indirekte sammenligning [fx netværksmetaanalyser], outcome [fx mht. tidspunkt eller besvaret ud fra et surrogatmål]). Fx ”med lægemiddel A opnår relevant flere patienter *remission efter 6 måneder* end med lægemiddel B (NNT = 3 [95% CI 0 til 6]), men tiltroen til estimatet er begrænset, da dosis af lægemiddel B var for lav; eller ”for både lægemiddel A og lægemiddel B opnår relevant flere patienter *remission efter 6 måneder* sammenlignet med placebo (NNT= 4 [95% CI 2 til 6]; 3 [95% CI 0 til 6] henholdsvis), og der synes ikke at være en klinisk relevant forskel mellem A og B, men grundet indirekte sammenligning er tiltroen begrænset.

I tilfælde, hvor der indgår mange lægemidler i lægemiddelgruppen, kan der med fordel anvendes en mere samlende tilgang. Fx ”for samtlige lægemidler opnår relevant flere patienter *remission efter 6*

måneder sammenlignet med placebo (NNT= 2-3), og der blev ikke fundet klinisk relevant forskel mellem dem (NNT=100-120).

Kontraindikationer

Klinisk relevante kontraindikationer for lægemiddelgruppen som helhed samt for de enkelte lægemidler anføres. Herunder beskrives forskelle lægemidlerne imellem, som har betydning for de endelige rekommandationer. Er der ingen klinisk relevante kontraindikationer, anføres dette. Der tages udgangspunkt i lægemidlernes produktresumé, men kan også om relevant, omfatte andet materiale fx *warnings* fra EMA eller FDA (www.ema.europa.eu, www.fda.gov).

Interaktioner

Klinisk relevante interaktioner for lægemiddelgruppen som helhed samt for de enkelte lægemidler anføres. Herunder beskrives forskelle lægemidlerne imellem, som har betydning for de endelige rekommandationer. Er der ingen klinisk relevante interaktioner, anføres dette. Der tages udgangspunkt i lægemidlernes produktresumé, men kan også, hvor det findes andet relevant, omfatte andet materiale fx *warnings* fra EMA eller FDA (www.ema.europa.eu, www.fda.gov), interaktionsdatabasen.dk eller opslagsværker såsom Stockley's Drug Interactions.

Graviditet og amning

Klinisk relevante forbehold i forhold til graviditet og amning for lægemiddelgruppen som helhed samt for de enkelte lægemidler anføres. Herunder beskrives forskelle lægemidlerne imellem, som har betydning for de endelige rekommandationer. Er der ingen kliniske relevante, anføres dette.

Patientværdier og patientpræferencer

Her anføres særlige forhold vedrørende convenience og adhærens, herunder forskelle i restriktioner for indtagelsestidspunkt (fx simvastatin til aften, etidronat fastende osv.), forskellige formuleringer (fx depot- kontra konventionel tablet, cremer kontra salver), doseringshyppighed, eller andre forhold, hvor der med rimelighed kan argumenteres for samt dokumenteres, at forholdet er vigtigt for valget af lægemiddel. Eventuelle forskelle i patientgruppens vurdering af betydningen af effekt og bivirkninger anføres. Fx hvis det formodes, at nogle patienter vil vægte forebyggelse af hjertekarsygdom og risikoen for blødning forskelligt i forhold til andre patienter, kan det have betydning for rekommandationerne.

Sammenfatning og rekommandationer

Rekommandationerne gives med udgangspunkt i en sammenfatning og vurdering af følgende domæner for hvert enkelt fokuserede spørgsmål:

- Effekt og bivirkninger
- Kontraindikationer
- Interaktioner
- Graviditet og amning
- Patientværdier og patientpræferencer

Klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne (samt ingen farmakologisk behandling) i forhold til ovenstående domæner beskrives således, at baggrunden for rekommandationerne fremstår tydeligt og velbegrundet.

Rekommandationerne rangordnes i følgende tre niveauer for hvert enkelt fokuserede spørgsmål (listes alfabetisk per niveau):

1. *Rekommanderet*

Lægemidler, som vurderes mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter i forhold til ingen farmakologisk behandling samt ligeværdige valg.

2. *Rekommanderet i særlige tilfælde*

a) I tilfælde, hvor der er ”rekommanderede” lægemidler (niveau 1): lægemidler, som vurderes ikke at være ligeværdige med ”rekommanderede” lægemidler, men ikke mere skadelige end gavnlige for de fleste patienter i forhold til ingen farmakologisk behandling.

b) I tilfælde, hvor der ikke er ”rekommanderede” lægemidler (niveau 1): lægemidler, hvor det vurderes usikkert, om de er mere gavnlige end skadelige for de fleste patienter i forhold til ingen farmakologisk behandling.

Lægemidler, der er ”rekommanderet i særlige tilfælde”, er ikke nødvendigvis ligeværdige valg.

3. *Ikke rekommanderet*

Lægemidler, som vurderes mere skadelige end gavnlige for de fleste patienter i forhold til ingen farmakologisk behandling eller i forhold til lægemidler, som er ”rekommanderede”/”rekommanderede i særlige tilfælde”.

I tabellen over samlede rekommandationer anføres lægemidler, som er ”rekommanderet”, ”rekommanderet i særlige tilfælde” og ”ikke rekommanderet” (Tabel 4). I kolonnen ”kommentar” kan der tilføjes en kort argumentation for indplaceringen, samt for lægemidler der er ”rekommanderet i særlige tilfælde” en angivelse af situationer, hvor de kan overvejes. Anvendelse af lægemidler, som er ”rekommanderede i særlige tilfælde”, bør bygge på en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer og vil ofte betyde, at fagpersonen skal bruge mere tid i forhold til at bistå patienten med at træffe et valg.

Tabel 4. Oversigt over samlede rekommandationer i baggrundsnotat

Lægemiddelgruppe Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
Fokuseret spørgsmål 1 (overskrift afspejler lægemiddelgruppe)		
Rekommanderet		
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Ikke rekommanderet		
Fokuseret spørgsmål 2 (overskrift afspejler lægemiddelgruppe)		
Rekommanderet		
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Ikke rekommanderet		
<i>Fodnoter</i>		

En sammenfatning kan fx formuleres som:

”Lægemiddel A og B rekommanderes, da de er fundet klinisk relevant mere gavnlige (kan uddybes yderligere) end lægemiddel C og D uden at være forbundet med klinisk relevant flere skadevirkninger (kan uddybes yderligere). Lægemiddel C rekommanderes i særlige tilfælde, da det for udvalgte patienter vil være at foretrække grundet muligheden for dosisdispensering. Lægemiddel D er ikke rekommanderet, da det er forbundet med klinisk relevant flere skadevirkninger end øvrige lægemidler (kan uddybes yderligere)”.

”Lægemiddel A og B rekommanderes i særlige tilfælde, da det er usikkert, om de er mere gavnlige end skadelige (kan uddybes yderligere) for de fleste patienter i forhold til ingen farmakologisk behandling. Lægemiddel A og B kan overvejes til patienter, som er indforstået med denne usikkerhed samt vurderes at have en lav risiko for bivirkninger (bør uddybes) eller have individuelle karakteristika (bør uddybes), som sandsynliggør en gavnlige effekt, som overstiger de mulige skadelige virkning”.

”Hverken lægemiddel A eller B er rekommanderet til trods for, at begge er både effektive og forbundet med få bivirkninger, da begge er forbundet med en betydelig resistensproblematik. Lægemiddel A rekommanderes i særlige tilfælde og bør kun anvendes, hvor særlige patientkarakteristika (bør uddybes) taler for behandling samt et betydeligt ønske fra patienten for behandling med lægemiddel A. Lægemiddel B er ikke rekommanderet grundet resistensproblematikken og forbeholdes en særlig sygdom (bør uddybes)”.

Relevante danske behandlingsvejledninger

Der henvises til relevante danske behandlingsvejledninger, og det anføres, hvis der ikke findes nogle. Der tages ikke stilling til kvaliteten af disse, men hvis der er væsentlige afvigelser i forhold til lægemiddelanbefalingerne i baggrundsnotatet, bør dette belyses og eventuelt kommenteres. Det bør fremhæves, hvis der i behandlingsvejledninger, der henvises til, beskrives kriterier for seponering af de lægemidler, som baggrundsnotatet omfatter. Der henvises ikke til internationale behandlingsvejledninger.

Høring og offentliggørelse af baggrundsnotat

Nye baggrundsnotater sendes i høring i fire uger på den offentlige høringsportal. Følgende parter orienteres om høringen: Lægemiddelstyrelsen; Danske Regioner; Lægemiddelindustrien (herunder Lægemiddelindustriforeningen, Industriforeningen for Generiske og Biosimilære Lægemidler og relevante virksomheder); Danmarks Apotekerforening (ved lægemidler med håndkøbsstatus), relevante patientforeninger samt relevante faglige specialeselskaber. Derudover orienteres der via en nyhed og et nyhedsbrev om høringen. Indkommende høringssvar, høringsversionen og et høringsnotat vil blive lagt på hjemmesiden i forbindelse med offentliggørelse af det endelige baggrundsnotat. Offentliggørelse af det endelige baggrundsnotat vil blive annonceret via en nyhed og et nyhedsbrev. Dato for publicering anføres i en ændringslog.

Opdatering og indplacering af nye lægemidler

Det enkelte baggrundsnotat vil efter publicering blive opdateret løbende i takt med, at der kommer ny viden på området. Minimum én gang årligt efter publicering vil processen for ”Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag” blive gennemført og i tilfælde af relevant ny viden, vil denne blive indarbejdet, og rekommandationerne eventuelt ændret. Derudover vil nye lægemidler eller indikationsudvidelser for eksisterende lægemidler med relevans for et baggrundsnotat blive indplaceret efter, at IRF har foretaget en præparatanmeldelse. Specialistgruppen og Rådgivende Udvalg for NRL vil blive inddraget ved ændringer i eksisterende baggrundsnotater. I tilfælde, hvor det skønnes relevant, kan opdaterede baggrundsnotater eller indplacering af nye lægemidler i NRL sendes i offentlig høring. Dato for opdatering eller indførelse af nye lægemidler anføres i ændringsloggen, hvor eventuelle ændringer beskrives.

Juridiske forhold

Sundhedsstyrelsens NRL kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er ”rekommanderet i særlige tilfælde” eller ”ikke rekommanderet” være at foretrække, fordi det passer bedre til patientens situation.

Generisk skabelon for udformning af baggrundsnotat

1. Indledning
2. Samlede rekommandationer
3. Indholdsfortegnelse
4. Emneafgrænsning
5. Gennemgang af de enkelte lægemiddelgrupper (gentages for hver lægemiddelgruppe)
 - a. Skema over vurderet lægemidler
 - b. Virkningsmekanisme
 - c. Evidensgennemgang (effekt- og bivirknings-outcome i henhold til det fokuserede spørgsmål)
 - d. Kontraindikationer
 - e. Interaktioner
 - f. Graviditet og amning
 - g. Relevante patientværdier og patientpræferencer
 - h. Sammenfatning og rekommandationer
6. Relevante danske behandlingsvejledninger
7. Ændringslog
8. Forfatterne
9. Juridiske forhold
10. Referencer
11. Ordliste
12. Bilag
 - a. Fokuserede spørgsmål
 - b. Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag
 - c. Habilitetserklæringer