

# Robotassistert hysterektomi

Prosjektplan for fullstendig metodevurdering

# Sammendrag

Bruken av robotassistert kirurgi ved hysterektomi er økende både for maligne og benigne tilstander. Klinisk effekt og kostnadseffektivitet ved bruk av robotassistert hysterektomi har imidlertid ikke blitt sammenlignet med andre kirurgiske teknikker for hysterektomi i en norsk kontekst.

De regionale helseforetakene (RHF) ser behov for en strategisk tilnærming for innføring og bruk av robotassistert kirurgi i Norge. Nye metoder har bedt Folkehelseinstituttet utarbeide en fullstendig metodevurdering av robotassistert hysterektomi.

I denne metodevurderingen vil vi oppsummere kunnskapsgrunnlaget om robotassistert hysterektomi ved benigne tilstander og endometriekreft. Tiltaket skal sammenlignes med åpen, vaginal og konvensjonell laparoskopisk hysterektomi.

Vi vil gjennomføre et systematisk litteratursøk i relevante databaser. Identifiserte publikasjoner vil vurderes mot inklusjonskriteriene. Vi vil vurdere den metodiske kvaliteten til de inkluderte studiene, sammenstille resultater og gjøre metaanalyser der vi anser det hensiktsmessig. Vår tillit til resultatene, inkludert overføringsverdi til norsk kontekst, skal også vurderes. En helseøkonomisk analyse vil evaluere metoden i lys av de vedtatte prioriteringskriteriene. Arbeidet vil gjennomføres i samarbeid med kliniske fageksperter (gynekologer) fra ulike RHF og brukerrepresentanter.

**Tittel:**

Robotassistert hysterektomi

-----  
Prosjektplan for fullstendig metodevurdering

**Oppdragsgiver:**

Bestillerforum for nye metoder

**Bestillingsdato:**

26.09.2022

**Leveringsfrist:**

28.03.2024

**Lag:**

Christine H. Hestevik (lagleder)

Jon-Vidar Gaustad

Gunhild Hagen

Ingrid Harboe

Vida Hamidi

Hilde Risstad

**Fagfeller:**

Jan Marcus Sverre, avdelingsdirektør, FHI

**Godkjent av:**

Kjetil G. Brurberg, avdelingsdirektør, FHI

Kåre Birger Hagen, fagdirektør, FHI

# Summary

The use of robot-assisted surgery in hysterectomy is increasing for malignant and benign diagnoses. Despite this, the clinical effect and cost-effectiveness of robot-assisted hysterectomy have not been compared with other surgical techniques for hysterectomy in a Norwegian context

The regional health authorities (RHF's) have identified a need for a strategic approach for introduction and use of robotic surgery in Norway. The national system for managed introduction of new health technologies has commissioned the Norwegian institute of public health to conduct a health technology assessment (HTA) on robot-assisted hysterectomy.

In this HTA, we will summarize the knowledge on robot-assisted hysterectomy for benign indications and endometrial cancer. The method will be compared with open, vaginal and conventional laparoscopic hysterectomy.

We will perform a systematic literature search in relevant databases and assess identified publications against the inclusion criteria. We will evaluate the methodological quality of the included studies and compile the results in meta-analysis when considered appropriate. Our confidence in the results, including transferability to the Norwegian context, will also be assessed. A health economic analysis will evaluate the method considering the agreed priority criteria. The work will be performed in collaboration with clinical experts from different RHF's as well as user representatives.

<b>Title:</b> Robotic hysterectomy ----- Protocol for a health technology assessment ----- Commissioner: The national system for managed introduction of new health technologies ----- <b>Commissioned date:</b> 26.09.2023 <b>Due date:</b> 28.03.2024 ----- <b>Team:</b> Christine H. Hestevik (team leader) Jon-Vidar Gaustad Gunhild Hagen Ingrid Harboe Vida Hamidi Hilde Risstad ----- <b>Peer reviewers:</b> Jan Marcus Sverre, department director, NIPH <b>Approved by:</b> Kjetil G. Brurberg, department director, NIPH Kåre Birger Hagen, Specialist Director, NIPH
---

---

# Oppdrag

Folkehelseinstituttet (FHI) fikk 26. september 2022 i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en fullstendig metodevurdering av robotassistert hysterektomi. FHI fikk også i oppdrag å utarbeide tilsvarende metodevurderinger for robotassistert prostatektomi og rektumreseksjon, disse oppdragene beskrives i egne prosjektplaner. De regionale helseforetakene ønsker å lage en strategisk tilnærming for innføring og bruk av robotkirurgi-systemer i spesialisthelsetjenesten i Norge. De tre metodevurderingene skal brukes som kunnskapsgrunnlag for dette arbeidet.

En ekstern faggruppe bestående av kliniske eksperter fra de regionale helseforetakene vil delta i prosjektet:

- Anne Veddeng (overlege kvinneklinikken, Haukeland)
- Solveig Thorarinsdottir (seksjonsoverlege kvinneklinikken, Stavanger universitetssykehus)
- Anna Marie Ellström Engh (overlege/professor gynekologi, AHUS)
- Erik Færø (overlege gynekologi, St. Olavs Hospital)
- Merethe Ravlo (overlege gynekologisk kreft, St. Olavs Hospital)

Brukerrepresentanter vil også delta i prosjektet:

- Beate Nilsen (styremedlem Gynkreftforeningen)
- Siri Berg (styreleder Gynkreftforeningen)

I tillegg vil vi samarbeide med Sykehusinnkjøp HF ved behov, og vi vil ha dialog med leverandører av robotkirurgi-systemer.

---

# Innledning

---

## Beskrivelse av problemet

---

Livmoren er en del av kvinnens indre kjønnsorganer. Hoveddelen av livmoren kalles livmorkroppen og den nedre delen betegnes som livmorhalsen. Inne i livmoren er det et slimhinnekledd hulrom hvor et befruktet egg kan feste seg og utvikle seg til et foster. I menstruerende alder, utenom graviditet, gjennomgår livmorslimhinnen regelmessige månedlige endringer som styres av kjønns hormonene. Dette er en syklus der slimhinnen vokser seg tykkere, men avstøtes dersom graviditet ikke inntreffer, noe som fører til en menstruasjonsblødning. I normal tilstand er livmoren cirka 5 til 10 cm lang, med en omkrets på cirka 5 til 10 cm. Hysterektomi innebærer kirurgisk fjerning av livmoren. Etter en hysterektomi vil svangerskap ikke lenger være mulig (1).

Hysterektomi kan være aktuelt ved gynekologisk kreft, som kreft i livmor og livmorhals. Kreft i livmor (endometriekreft) er den vanligste årsaken blant disse (2). Endometriekreft er den femte hyppigste kreftformen hos kvinner (etter brystkreft, tykktarmskreft, hudkreft og lungekreft), 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).

Hysterektomi utføres også som behandling for benigne tilstander. Benign betyr godartet og brukes for å spesifisere at det ikke er snakk om kreft. De viktigste benigne indikasjonene for hysterektomi er plagsomme muskelknuter i livmoren (myomer), kraftige, uregelmessige eller langvarige vaginalblødninger, underlivssmerter, endometriose og fremfall av livmor (2). Myomer kan gi smerter og kraftige blødninger (4). 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. For å bli kvitt symptomene kan det være nødvendig å fjerne vevet utenfor livmor ved hjelp av kirurgi (5). Hos pasienter som ikke kan eller ønsker å bli gravide, er det ofte aktuelt å samtidig utføre en hysterektomi for å forhindre produksjon av nytt endometriosevev (fjerne kilden til endometriosen) (6). Fremfall av livmor skyldes svekket muskulatur i bekkenet slik at livmoren siger ned og eventuelt stikker ut gjennom skjeden. Symptomer er tyngdefølelse 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 plager (7). I forbindelse med inngrepet kan det i tillegg være aktuelt å stramme opp skjeveveggen, urinblæren, endetarmen og rette ut urinrøret (8).

Før man utfører hysterektomi for en benign tilstand vil man som regel ha forsøkt annen behandling med legemidler som hormoner eller hormonspiral først (5;9).

I Norge utføres årlig cirka 5 000 hysterektomier hvorav cirka to tredeler er på grunn av benigne lidelser, og cirka en tredel er på grunn av kreft, forstadier til kreft eller økt risiko for kreft (2).

---

## Beskrivelse av tiltaket

---

### *Operasjonsmodaliteter for hysterektomi*

Ved hysterektomi kan hele livmoren fjernes (total hysterektomi), eller livmorhalsen kan bli værende igjen (subtotal hysterektomi). Ved benigne tilstander hos yngre kvinner er det vanlig å fjerne begge egglederne, men å beholde eggstokkene for å bevare hormonproduksjon. Kvinner som er over 55-60 år anbefales vanligvis 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 (10).

Hysterektomi kan utføres med tre ulike operasjonsmetoder (2;11): åpen, vaginal og laparoskopisk 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. Ved åpen kirurgi lages et relativt stort snitt i buken slik at kirurgen både ser, og får tilgang til organene. Selve inngrepet gjennomføres med tradisjonelt, kirurgisk utstyr.

Vaginal hysterektomi er en minimal invasiv metode som vil si fjerning av livmor via skjeden. Metoden er anbefalt som førstevalg ved benigne tilstander (11). Siden det i Norge anbefales fjerne eggledere ved hysterektomi og tilgangen til disse er vanskeligere ved vaginal hysterektomi enn ved de andre operasjonsmetodene, er metoden ikke så mye brukt her til lands. Denne metoden velges ofte ved fremfall av livmor. Det er vanlig at operasjonen kombineres med løfting av blæren og oppstramming av fremre eller bakre skjevevegg.

Laparoskopi er en minimal invasiv metode som kun medfører små snitt i buken. Ved laparoskopi føres et laparoskop inn gjennom et lite hull i bukhulen, 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 kirurgen vanligvis flere små snitt til kirurgiske instrumenter. De kirurgiske instrumentene er spesiallaget for laparoskopi og håndteres direkte av kirurgen (12). Ved robotassistert laparoskopi er de kirurgiske instrumentene

plassert på 2-4 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 kirurgens fingerbevegelser i konsollen, og avansert programvare kan brukes til å skalere kirurgens bevegelser for bedre presisjon eller for å korrigere for skjelving. Kameraet er utstyrt med avansert optikk slik at kirurgen får en tredimensjonal og forstørret gjengivelse av pasientens 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.

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 (10;13).

Studier har vist at minimalt invasive hysterektomimetoder kan gi færre komplikasjoner, kortere sykehusopphold, raskere rekonvalesens og mindre postoperativ smerte sammenlignet med åpen kirurgi (11;14;15). En stor randomisert studie fra 2018 viste imidlertid høyere tilbakefall og lavere overlevelse blant kvinner med livmorhalskreft som hadde fått utført hysterektomi med minimalt invasive metoder sammenlignet med de som hadde fått åpen kirurgi (16). For livmorhalskreft er derfor åpen kirurgi nå standard behandling (17). Videre er konvensjonell laparoskopi og robotassistert laparoskopi teknisk komplisert og krever omfattende opplæring og trening av kirurgene (18-20).

---

## Hvorfor det er viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen

---

Robotassistert kirurgi ble tatt i bruk i Norge i 2004. Per i dag er det innført 21 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 nå 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 investeringskostnader og kostnader til service og forbruksmateriell vil falle som følge av konkurranse i markedet.

Bruken av robotkirurgi-systemer er økende ved hysterektomi både for maligne og benigne diagnoser. 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 har imidlertid ikke blitt analysert, hverken for hysterektomi eller andre indikasjoner i norsk kontekst,

og den kliniske effekten og kostnadseffektiviteten med robot sammenliknet med andre minimalt invasive metoder og åpen kirurgi, er usikker (2).

---

## **Mål og problemstilling**

---

Hensikten med denne metodevurderingen er å undersøke effekter av robotassistert hysterektomi for personer med benigne gynekologiske tilstander eller endometriekreft. Tiltaket skal sammenlignes med åpen, vaginal og konvensjonell laparoskopisk hysterektomi. Vi skal også vurdere metoden i lys av de tre prioriteringskriteriene (ressursbruk, nytte og sykdommens alvorlighetsgrad) gjennom å utføre en modellbasert helseøkonomisk evaluering av de inkluderte tiltakene.



---

# Metode

Vi følger anbefalinger fra Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (21) og Cochrane Handbook (22). Rapporten vil inneholde følgende komponenter:

- Vurdering av klinisk effekt og sikkerhet
- Helseøkonomisk evaluering

I avsnittene under følger først beskrivelse av metodikk for vurderingen av effekt og sikkerhet, og deretter en beskrivelse av metodikk for den helseøkonomiske evalueringen.

---

## Inklusjonskriterier

---

Vi har følgende inklusjonskriterier:

<b>Populasjon</b>	Maligne tilstander: <ul style="list-style-type: none"><li>• Endometriekreft</li></ul> Benigne tilstander: <ul style="list-style-type: none"><li>• Blødningsforstyrrelser</li><li>• Myomer</li><li>• Underlivssmerter</li></ul>
<b>Intervensjon, tiltak, eller eksponering</b>	Robotassistert hysterektomi
<b>Sammenligningsalternativ</b>	Konvensjonell laparoskopisk hysterektomi, abdominal åpen hysterektomi (laparotomi) og vaginal hysterektomi (kun aktuell ved benigne tilstander)
<b>Utfall</b>	Intra- og postoperative utfall: blødninger, skade på indre organer (urinleder, blære, tarm og nerver), infeksjoner, smerte, embolier, vaginal vault prolaps, operasjonstid, konvertering til åpen kirurgi, lengde på sykehusopphold, reinnleggelser og tidlig re-operasjon  Funksjonelle utfall: helsereelatert livskvalitet, urininkontinens og tømningssvanser, seksuell funksjon.

	Onkologiske utfall: tilbakefall, overlevelse (total og sykdomsfri)
<b>Studiedesign</b>	1. prioritet: RCT 2. prioritet: Ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe med minst 100 pasienter i hver gruppe (studiearm)
<b>Publikasjonsår</b>	Ingen begrensning
<b>Land/Kontekst</b>	Alle
<b>Språk</b>	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 minimalt 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 er aktuelt å inkludere i denne metodevurderingen.

Dersom vi ikke finner randomiserte studier som samlet dekker hele populasjonen, intervensjonen, sammenligningsalternativene og utfallene som definert over, vil vi inkludere ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe som har minst 100 deltakere i hver gruppe. Dersom vi finner mange ikke-randomiserte studier som møter inklusjonskriteriene og vi vurderer at datamengden blir uhåndterlig innenfor de rammene vi har til å utføre metodevurderingen, vil vi vurdere å heve grensen for antall deltakere i hver gruppe.

### **Eksklusjonskriterier**

Vi vil ekskludere følgende typer studier og publikasjoner:

- Studier uten kontrollgruppe
- Studier der hysterektomi inngår som del av et større inngrep. Dette vil for eksempel gjelde 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 uturusprolaps kombineres hysterektomi ofte med operasjon på skjeddens forvegg og/eller bakvegg. Utfallene kan da være et resultat av både hysterektomien og kirurgien som er utført utenfor livmoren, og utfallene vil derfor ikke nødvendigvis være sammenlignbare med utfall etter ren hysterektomi.
- Studier som inkluderer både populasjoner som omfattes av våre inklusjonskriterier og populasjoner vi vil ekskludere dersom studien kun presenterer resultater for den samlede populasjonen.
- Studier med kirurger som er i en opplæringsfase. Vi vil ekskludere studier der kirurger har utført mindre enn 30 operasjoner.
- Simuleringsstudier og studier på dyr eller kadaver
- Kommentarer, konferansesammendrag, oversiktsartikler

---

## Litteratursøk

---

### Søk i databaser

Bibliotekar Ingrid Harboe vil utarbeide en søkestrategi i samarbeid med prosjektgruppen og utføre søkene. Søket vil inneholde relevante, kontrollerte emneord (f.eks. Medical Subject Headings), tekstord (ord tittel og sammendrag), og avgrensninger som gjenspeiler inklusjonskriteriene. En annen bibliotekar, Elisabet Hafstad, fagfelle vurderer søkestrategien. Søket avsluttes etter planen i april 2023 og inkluderer 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) vil også søke etter pågående primærstudier. Søkene avsluttes etter planen i april 2023, og inkluderer søk i følgende databaser:

- Clinicaltrials.gov (National Institutes of Health, US)
- International Clinical Trials Registry Platform (WHO)

Vi vil gjennomgå referanselister fra aktuelle systematiske oversikter for om mulig identifisere relevante studier/publikasjoner som ikke ble fanget opp i søkene.

---

## Utvelging av studier

---

Vi (CHH, JVG og HR) vil vurdere titler og sammendrag («screening») fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Vi vil bruke maskinlæringsfunksjoner i det elektroniske verktøyet EPPI-Reviewer (23) for å vurdere titler og sammendrag mer effektivt. Enkelt sagt betyr maskinlæring at vi tar i bruk algoritmer som gjør at verktøyet er i stand til å lære fra, og utvikle, sin beslutningsstøtte basert på empiriske data. Se vedlagt strategi for bruk av maskinlæring i vedlegg 1.

Vi vil pilotere inklusjonskriteriene på de 100 første studiene, for å sikre at prosjektmedarbeiderne har en felles forståelse for inklusjonskriteriene.

Studiene vi er enige om at er relevante vil innhentes i fulltekst. To prosjektmedarbeidere (fordeles på CHH, JVG og HR) vil gjøre uavhengige vurderinger av fulltekstene opp mot inklusjonskriteriene i EPPI-Reviewer (23). Uenighet om vurderingene av titler/sammendrag og fulltekster vil løses ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

---

## Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

---

Vi vil vurdere risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene på utfall- og studienivå. For RCTer vil vi benytte Cochranes verktøy "Risk of Bias 2" (RoB2) (24). Dersom vi inkluderer ikke-randomiserte kontrollerte studier vil vi benytte "Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions" (ROBINS-I) (25).

To medarbeidere (fordeles parvis på CHH, JVG og HR) vil gjøre disse vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene vil løses ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

---

## Uthenting av data

---

Én medarbeider (CHH) vil hente ut data fra de inkluderte studiene og en annen (HR eller JVG) kontrollerer dataene opp mot de aktuelle publikasjonene. Vi vil bruke et pilotert datauthentingsskjema for å hente ut relevante data.

Vi vil hente ut følgende data fra de inkluderte studiene: bibliografiske data om publikasjonen, data om populasjon, data om intervensjon (data om det robot-assisterte inngrepet, inkludert robot-modell og kirurgens erfaring), data om sammenligning (det kirurgiske inngrepet utført med konvensjonell laparoskopi, åpen kirurgi eller vaginal hysterektomi, inkludert kirurgens erfaring med inngrepet), data om utfallsmålene inkludert måletidspunkt.

Vi vil vurdere å kontakte artikkelforfatterne ved manglende eller uklare data.

---

## Analyser

---

Vi vil sortere studiene og resultatene iht. Operasjonsmodalitet, indikasjon og utfall.

### Effektestimater

For effektestimater for dikotome utfall, som overlevelse, beregner vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For kontinuerlige utfall målt med like målemetoder, som blodtap, beregner vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) med 95 % KI. For kontinuerlige utfall målt med ulike målemetoder, som livskvalitet målt med forskjellige spørreskjemaer, beregner 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.

Hvis studiene oppgir både justerte og ujusterte effektestimater, vil vi som utgangspunkt benytte de justerte estimatene. Justering av forvekslingsfaktorer («confoundere») er spesielt viktig i ikke-randomiserte studier. Vi har valgt å benytte ROBINS-I for vurdering av systematisk skjevhet i ikke-randomiserte studier, og vil, i henhold til instruksene for bruk av dette verktøyet, gjøre en grundig vurdering av mulige forvekslingsfaktorer i samråd med de kliniske fagekspertene.

## Metaanalyser

Vi vil sammenstille resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser der vi vurderer det som hensiktsmessig. Det vil si at studiene må være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål. Vi vil analysere randomiserte- og ikke-randomiserte studier separat.

Ettersom vi ikke kan forvente at populasjoner, intervensjoner og utfall er identiske i de inkluderte studiene, vil vi bruke random effekt-modell i metaanalysene. Random effekt-modellen tar utgangspunkt i at studiene har utvalg fra populasjoner som er ulike. Vi antar med andre ord at det ikke finnes én sann effekt, men at studiene hver for seg kan vise litt ulik effekt, og at vi finner en gjennomsnittlig effekt. Som regel gir dette noe bredere konfidensintervaller sammenlignet med fixed effekt-modellen. Vi vil gjøre en parvis metaanalyse. Vi presenterer forestplots og samlede effektestimater for hver metaanalyse.

Vi vil undersøke mulige kilder til heterogenitet i studienes resultater ved å inspisere KI, beregne  $I^2$  og  $Chi^2$ . Vi åpner for å utføre subgruppeanalyser for å forklare heterogenitet. Aktuelle subgruppeanalyser kan være risiko for systematisk skjevhet, pasientenes kreftstadiet, kroppsmasseindeks (KMI), alder, eller type robot-modell. Vi vil presentere forestplots og samlede effektestimater for hver subgruppe.

Alle analyser og beregninger vil utføres i programvaren Review Manager Web (26).

## Deskriptive analyser

Relevante resultater fra de inkluderte studiene som ikke kan inngå i metaanalyser, vil presenteres deskriptivt. Vi vil for hvert utfall vurdere hvordan dette best gjøres, for eksempel som forestplots uten samlede effektestimater eller i tekst eller tabeller.

---

## 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 bruker vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (27) og det digitale verktøyet GRADEpro (28). 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 effektestimateret ligger nær den sanne effekten
Middels tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimateret: effektestimateret ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten,

men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket *trolig* 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 *muligens* 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 *uklart/usikkert* for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Vi vurderer 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).

Da vi planlegger å inkludere en rekke utfallsmål og forventer at studiene rapporterer resultater fra flere tidspunkter etter operasjonen, åpner vi for å begrense antallet GRADE-vurderinger etter en samlet vurdering når resultatene foreligger.

To medarbeidere (CHH og HR/JVG) vil vurdere tilliten til resultatene sammen. Vi vil løse uenigheter gjennom diskusjon eller å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt og medarbeidere (27) og [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org).

---

## Helseøkonomisk evaluering

---

Tiltak i norsk helsetjeneste skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier; nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre (29). Dermed er det behov for å beregne og vurdere ressursbruk i forhold til nytte knyttet til de aktuelle behandlingsoalternativene, og belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse. Anbefalt analysemetode er kostnad per QALY-analyse (QALY; kvalitetsjusterte leveår) (29). Dette gjøres som regel ved bruk av en helseøkonomisk modell.

Prioriteringskriteriene ved bruk av robotassistert hysterektomi i forhold til de relevante behandlingsoalternativene skal vurderes for de definerte populasjonene i PICO (dvs. Maligne og benigne tilstander) i separate analyser. Analysene skal gjennomføres fra et utvidet helsetjenesteperspektiv. Det vil si at vi vil inkludere alle kostnader som følger av tiltaket, unntatt kostnader knyttet til pasienters fravær fra jobb, ettersom dette ikke skal tillegges vekt ved prioritering innen helsetjenesten i Norge (29). Vi vil benytte effektestimaterne fra vår systematiske gjennomgang av dokumentasjonsgrunnlaget for klinisk effekt og sikkerhet. I tillegg vil livskvalitetsdata bli hentet fra publiserte

studier. Epidemiologiske data vil bli hentet fra publiserte kilder, supplert med opplysninger fra de kliniske ekspertene. I tillegg skal vi beregne de viktigste kostnadene ved de ulike behandlingsalternativene i tråd med fagekspertenes råd. Vi vil beregne kostnader basert på norske kilder. Usikkerhet knyttet til resultatene vil bli undersøkt med sensitivitetsanalyser og/eller scenarioanalyser.

Dersom det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon på effekt og sikkerhet, eller resultater fra den systematiske oppsummeringen viser at effekt og sikkerhet ved bruk av robotassistert laparoskopi tilsvarende de andre behandlingsalternativene, vil vi gjennomføre en forenklet helseøkonomisk analyse. Hensikten med denne vil være å belyse kostnader ved de ulike behandlingsalternativene. Valg av metoder for helseøkonomiske analyser vil avhenge av resultater fra den systematiske oppsummeringen av effekt og sikkerhet.

---

## **Involvering av kliniske eksperter, brukerrepresentanter og andre**

---

Vi har hatt innledende møter der vi samlet fagekspertene i de tre metodevurderingene av robotassistert hysterektomi, prostatektomi og rektumreseksjon og informerte om oppdragene og hvordan arbeidet skal utføres.

For metodevurderingen av robotassistert hysterektomi har vi rekruttert to brukerrepresentanter fra Gynkreftforeningen i henhold til våre rutiner for brukermedvirkning. De vil få samme mulighet til deltakelse som de kliniske ekspertene. Vi har gjennomført egne oppstartsmøter for fagekspertene og brukerrepresentantene for denne metodevurderingen. I disse møtene ble blant annet forskningsspørsmål og inklusjonskriterier diskutert. Vi vil gjennomføre et nytt møte når resultatene er klare for å presenteres for fagekspertene og brukerrepresentantene. I tillegg vil vi ha løpende kontakt via e-post og gjennomføre flere møter ved behov. Fagekspertene og brukerrepresentantene vil få mulighet til å gi innspill til prosjektplan og rapport. Vi vil kontakte Sykehusinnkjøp HF ved behov og sende de den ferdige prosjektplanen og rapporten til orientering. Vi vil også ha dialog med produsenter av robotkirurgi-systemer.

Deltakelse i prosjektet er frivillig, og fageeksperter og brukerrepresentanter kan trekke seg fra prosjektet.

---

## **Fagfellevurdering av prosjektplan og rapport**

---

Prosjektplan og rapport skal fagfellevurderes av de kliniske ekspertene som er oppnevnt av Nye metoder, samt én intern fagfelle ved FHI. Rapporten skal også fagfellevurderes av to eksterne fagfeller. Vi vil i tillegg vurdere behov for egen intern/ekstern fagfellevurdering av det helseøkonomiske arbeidet. Etter ferdigstilling vil rapporten sendes til godkjenning hos fagdirektør i FHIs klynge for vurdering av tiltak.

---

## Leveranser og publisering

---

Godkjent prosjektplan blir publisert på [www.fhi.no](http://www.fhi.no) med en kort nettomtale av prosjektet. I tillegg vil vi registrere prosjektet i The International HTA Database (INAHTA).

Omtrent midtveis i prosjektet vil vi rapportere status for arbeidet til Bestillerforum for nye metoder.

Hovedleveransen fra dette arbeidet vil være en fullstendig metodevurdering. Rapporten er først og fremst beregnet for Bestillerforum og Beslutningsforum for nye metoder, men skal også kunne leses av et bredt publikum. Rapporten vil være tospråklig. Effekt og sikkerhets delen vil være på norsk og de helseøkonomiske analysene på engelsk. Vi vil publisere rapporten sammen med en nyhetssak på [www.fhi.no](http://www.fhi.no) når den sendt til oppdragsgiver. Vi åpner også for å publisere hele eller deler av rapportenes innhold i vitenskapelige tidsskrifter.

---

## Tidsplan

---

**Startdato:** 29.03.2023  
**Leveringsfrist:** 28.03.2024

Tidsplan for de tre metodevurderingene vises under. Metodevurderingen av robot-assistert hysterektomi vises i orange, mens de to andre metodevurderingene (robot-assistert prostatektomi og proktektomi) vises i blått og grått. Ferier (påske, sommer og jul) vises i gult.



Oppgave og varigh. (uker)	2023											2024		
	Mars	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Des.	Jan.	Febr.	Mars	
Prosjektplan 2	■	■			■									
Litteratursøk 3	■	■	■		■									
Velge studier 4		■	■	■	■									
Risk. for syst. skjev. 3			■	■	■									
Hente ut data 3				■	■	■	■	■						
Analyser 4					■	■	■	■	■					
Tillit til resultater 2						■	■							
Behov for HØ modell 5		■	■	■	■	■								
Utvikle HØ modell 14		■	■	■	■	■	■	■	■	■				
HØ analyser 7							■	■	■	■	■			
Rapportutkast 6									■	■	■	■	■	
Innspill eksperter, brukere 3										■	■	■		
Fagfellevurdering 3											■	■	■	
Ferdigstille rapport 5												■	■	
Godkjenning, publ. 2													■	

### Tiltak ved ev. forsinkelse

Hvis det oppstår forhold som utgjør en risiko for at leveringsfristen ikke kan overholdes, som f.eks. uforutsett langtidsfravær blant prosjektmedarbeiderne, et større antall søketreff eller inkluderte studier enn rammene for prosjektet tillater å håndtere, eller andre forhold, vil ett eller flere av følgende tiltak være aktuelle:

- Økt bemanning innenfor den avtalte rammen av månedsverk
- Erstatte prosjektmedarbeidere ved fravær/sykdom
- Ytterligere avgrensninger i inklusjonskriterier (etter avtale med oppdragsgiver)
- Forlengelse av leveringsfristen (etter avtale med oppdragsgiver)

---

### Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier ved FHI

---

Evensen LH, Espeland AL, Hamidi V, Risstad H, Elvsaa IKØ. Hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger: forenklet metodevurdering. [Hysterectomy for heavy menstrual bleeding: rapid health technology assessment (HTA)] Rapport – 2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

---

## Referanser

1. Norsk Helseinformatikk AS. Fjerning av livmor, hysterektomi NHI.NO [oppdatert 3. feb. 2021; lest 28. mars]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kvinne/diverse/fjerning-av-livmor-hysterektomi/#:~:text=De%20viktigste%20grunnene%20til%20at,de%20kan%20gi%20kraftige%20bl%C3%B8dninger>
2. Johanson ML, Dögl MAE, Lieng M. Hysterektomi i Norge 2008–18. Tidsskrift for Den norske legeforening 2020;(14).
3. Norsk Helseinformatikk AS. Kreft i livmoren NHI.NO [oppdatert 6. des. 2022; lest 28. mars]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/gynekologisk-kreft/livmorkreft/?page=1>
4. Norsk Helseinformatikk AS. Muskelknuter (myomer) i livmoren [oppdatert 16. des. 2022; lest 28. mars]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kvinne/svulster-og-cyster/muskelknuter-i-livmoren/>
5. Norsk Helseinformatikk AS. Endometriose [oppdatert 8. mars 2023; lest 28. mars]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kvinne/ulike-sykdommer/endometriose/?page=1>
6. Langebrekke A, Johannessen H-O, Qvigstad E. Kirurgisk behandling av endometriose. Tidsskrift for Den norske legeforening 2008.
7. Norsk Helseinformatikk AS. Nedsunken livmor NHI.NO [oppdatert 27. jan. 2021; lest 28. mars]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/eldre/ulike-sykdommer/livmor-nedsunken-oversikt/>
8. Norsk Helseinformatikk AS. Behandling av nedsunken livmor [oppdatert 27. jan. 2021; lest 28. mars]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kvinne/nedsunken-livmor/livmor-nedsunken-behandling/>
9. Helsenorge. Menstruasjon med store blødninger/menoragi [oppdatert 4. sep. 2020; lest 28. mars]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/underliv/kraftige-menstruasjonsblodninger-menoragi/>
10. Oslo Universitetssykehus. Pasientinformasjon - Laparotomi ved gynekologiske lidelser [https://ehandboken.ous-hf.no/\[lest 14. feb.\]](https://ehandboken.ous-hf.no/[lest%2014.%20feb.]). Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/133776>
11. 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).
12. Oslo Universitetssykehus. Gynekologisk kikkhullskirurgi [oppdatert 23. jan 2023; lest 28. mars]. Tilgjengelig fra: <https://www.ahus.no/behandlinger/gynekologisk-kikkhullskirurgi>
13. Norsk Helseinformatikk. Fjerning av livmor, hysterektomi [https://nhi.no/\[oppdatert 03.03.21; lest 14. feb.\]](https://nhi.no/[oppdatert%2003.03.21;lest%2014.%20feb.]). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kvinne/diverse/fjerning-av-livmor-hysterektomi/>

14. Billfeldt NK, Borgfeldt C, Lindkvist H, Stjern Dahl J-H, Ankardal M. A Swedish population-based evaluation of benign hysterectomy, comparing minimally invasive and abdominal surgery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2018;222:113-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.019>
15. 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
16. 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.
17. 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>
18. 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.
19. 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
20. Sharma A, Chaudhary P, Singhal P, Acharya R, Sharma A, Gupta V, et al. Learning curve in laparoscopic hysterectomy: yuva experience.
21. Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Metodeboka [Nettdokument]. Oslo: Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet [oppdatert 22. apr. 2022; lest 1. aug. 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/metodeboka/>
22. 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.
23. 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.
24. 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
25. 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
26. RevMan Web (Review Manager). The Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
27. 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
28. GRADEpro Guideline Development Tool [program]. Hamilton, CA: McMaster University and Evidence Prime Inc [oppdatert 2021; lest 10. mars 2022]. Tilgjengelig fra: [www.gradepro.org](http://www.gradepro.org)
29. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd (prioriteringsforskriften)[lest 27.02.2023].

Tilgjengelig fra: [https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2000-12-01-1208/KAPITTEL\\_1#KAPITTEL\\_1](https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2000-12-01-1208/KAPITTEL_1#KAPITTEL_1)

# Vedlegg 1: Strategi for bruk av maskinlæring

Vi vil bruke maskinlæringsfunksjoner for å hjelpe oss med å utføre kunnskapsoppsummeringen mer effektivt. Dette vedlegget beskriver hvordan vi planlegger å bruke maskinlæring i utførelsen av denne kunnskapsoppsummeringen (tabell 1). I slutten av vedlegget er det en ordliste med beskrivelser av de ulike maskinlæringsfunksjonene vi skal bruke.

Tabell 1: plan for bruk av maskinlæring i kartleggingsoversikten

Steg	Strategi
Steg 1	Vi vil trene opp <b>priority screening</b> med å benytte et lite antall studier vi allerede kjenner til, og søke etter nøkkelord i tekst for å identifisere studier som møter inklusjonskriteriene og for å identifisere studier som er svært ulike fra inklusjonskriteriene.
Steg 2	Vi vil benytte oss av <b>priority screening</b> i gjennomgangen av referansene. Vi vil screene (minimum) de 100 første studiene sammen, for å sikre at vi er samkjørte og at mønstrene i inklusjon og eksklusjon er tydelige ovenfor algoritmen. To medarbeidere vil vurdere hver studie frem til vi har screenet 100 studier uten å inkludere én studie, da vil vi bytte til at kun en medarbeider gjør vurderingene. Vi vil vi stoppe å vurdere studier når vi ikke har identifisert én studie som møter inklusjonskriteriene blant de siste 200 studiene. Skal det vise seg at andre terskelverdier er mer hensiktsmessig enn de overnevnte vil vi gjøre tilpasninger og notere disse i rapporten.