

# Robotassistert rektumreseksjon ved endetarmskreft

Prosjektplan for fullstendig metodevurdering

# Sammendrag

Robotassistert kirurgi har vært benyttet i norske sykehus i nærmere 20 år. Bruk av metoden er økende innenfor flere fagområder og indikasjonsområdene utvides stadig. Innkjøps- og driftskostnadene har vært høye. Fram til nå har det vært kun én leverandør av robotkirurgi-systemer i Norge. Flere aktører er i ferd med å lansere konkurrerende utstyr. De regionale helseforetakene (RHF) ser behov for en strategisk tilnærming til robotassistert kirurgi i spesialisthelsetjenesten i Norge.

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en fullstendig metodevurdering av robotassistert rektumreseksjon ved endetarmskreft.

I denne metodevurderingen vil vi oppsummere kunnskapsgrunnlaget om robotassistert rektumreseksjon ved endetarmskreft. Tiltaket vil sammenlignes med åpen og laparoskopisk kirurgi.

Vi vil gjennomføre et systematisk litteratursøk i relevante databaser, og vurdere identifiserte publikasjoner mot inklusjonskriteriene. Maskinlæringsfunksjoner vil benyttes i screeningprosessen. Vi vil vurdere den metodiske kvaliteten på de inkluderte studiene, og sammenstille resultatene i metaanalyser der vi anser det hensiktsmessig. Vår tillit til resultatene, inkludert overføringsverdi til norsk kontekst, skal også vurderes. Vi vil også utarbeide en helseøkonomisk analyse for å evaluere metoden i lys av de vedtatte prioriteringskriteriene. Vi vil beregne ressursbruk i forhold til nytte og vi vil belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Arbeidet vil bli gjennomført i samarbeid med kliniske fagekspertter fra ulike RHF. Metodevurderingen vil publiseres på FHIs nettsider.

**Tittel:**

Robotassistert rektumreseksjon ved endetarmskreft

-----  
Prosjektplan for fullstendig metodevurdering

**Oppdragsgiver:**

Bestillerforum for nye metoder

**Bestillingsdato:**

26.09.2022

**Leveringsfrist:**

20.03.2024

**Lag:**

Hilde Risstad (teamleder)  
Jon-Vidar Gaustad  
Gunhild Hagen  
Christine H. Hestevik  
Ingrid Harboe  
Vida Hamidi

**Fagfeller:**

Jan Marcus Sverre, avdelingsdirektør, FHI

**Godkjent av:**

Kjetil G. Brurberg, avdelingsdirektør, FHI  
Kåre Birger Hagen, fagdirektør, FHI

# Summary

Robot-assisted surgery has been used in Norwegian hospitals for nearly 20 years. The use of robotic surgery systems is continuously expanding to new indications and disciplines. Purchase and operating costs have been high. Until now, there has been only one supplier of such systems in Norway. Several companies are in the process of launching competing equipment. The regional health authorities (RHF) have acknowledged a need for a strategic approach for robot-assisted surgery in the specialist health care in Norway.

The National System for Managed Introduction of New Health Technologies has commissioned The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) to conduct a Health Technology Assessment (HTA) of robot-assisted surgery for rectal cancer.

In this HTA, we will summarize the knowledge on robot-assisted surgery for rectal cancer. The method will be compared with open and laparoscopic surgery.

We will perform a systematic literature search in relevant databases and assess the identified publications against the inclusion criteria. Machine learning functionalities will be used in the screening process. We will evaluate the methodological quality of the included studies and compile the results in meta-analyses when considered appropriate. Our confidence in the results, including transferability to the Norwegian context, will also be assessed. We will also conduct a health economic analysis of the method in light of the agreed priority criteria. We will calculate resource use in relation to benefit and shed light on the severity of the disease. The work will be carried out in collaboration with clinical experts from various RHF. The report will be published on NIPH's website.

<p><b>Title:</b> Robot-assisted rectal resection for rectal cancer ----- Protocol for Health Technology Assessment -----</p>
<p><b>Commissioner:</b> The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway -----</p>
<p><b>Commissioned date:</b> 26.09.2022</p>
<p><b>Due date:</b> 20.03.2024 -----</p>
<p><b>Team:</b> Hilde Risstad (team leader) Jon-Vidar Gaustad Gunhild Hagen Christine H. Hestevik Ingrid Harboe Vida Hamidi -----</p>
<p><b>Peer reviewers:</b> Jan Marcus Sverre, Department director, NIPH -----</p>
<p><b>Approved by:</b> Kjetil G. Brurberg, Department director, NIPH Kåre Birger Hagen, Specialist director, NIPH</p>

---

# Oppdrag

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

En ekstern faggruppe bestående av kliniske eksperter fra de regionale helseforetakene vil delta i metodevurderingen av robotassistert rektumreseksjon:

- Bjørn Steinar Nedrebø, avdelingssjef Gastrokirurgisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus
- 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
- Kåre Nordland, overlege Kirurgisk klinikk, Norddandsykehuset
- Stig Nordeval, avdelingsoverlege Gastrokirurgisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge

Vi vil samarbeide med Sykehusinnkjøp HF ved behov og planlegger å inkludere brukerrepresentanter i dette arbeidet. I tillegg vil vi ha dialog med leverandører av robotkirurgi-systemer.

---

# Innledning

Robotassistert kirurgi har vært utført Norge siden 2004. I dag benyttes det innen flere fagdisipliner, som blant annet urologi, gynekologi, gastrokirurgi og kirurgi i brysthulen. Indikasjonsområdene utvides stadig. Innenfor gastrokirurgi benyttes robotassistert kirurgi blant annet ved lidelser i endetarmen (rektum). Rektumreseksjon kan gjøres robotassistert både ved endetarmskreft og benigne tilstander som inflammatorisk tarm-sykdom og endetarmsfremfall. Robotassistert kirurgi er spesielt aktuelt for behandling av endetarmskreft der presisjon kan ha stor betydning for risiko for tilbakefall og overlevelse. I Norge blir omtrent 4 av 5 robotassisterte rektumreseksjoner utført for endetarmskreft (1;2). I denne metodevurderingen vil vi følgelig vurdere robotassistert rektumreseksjon ved endetarmskreft.

---

## Beskrivelse av sykdommen

---

### **Endetarmskreft**

I 2021 fikk 538 kvinner og 808 menn diagnosen endetarmskreft (3). Over halvparten av pasientene var 70 år eller eldre da de fikk diagnosen.

Typiske symptomer ved endetarmskreft er blod i avføringen, endret avføringsmønster, tømningssvanser, oppblåsthet, magesmerter og vekttap. Endetarmskreft utvikler seg i all hovedsak fra kjertelepitelceller i tarmslimhinnen i endetarmen (over 95 % av kreftsvulstene i endetarmen er adenokarsinomer) (4).

### Utredning

Rektoskopi og koloskopi brukes til å undersøke og eventuelt ta vevsprøver (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 brukes for å beskrive hvordan kreftsvulsten vokser i tarmveggen (T), om det er spredning til lymfeknuter (N) eller om det er spredning til andre organer (M) (4).

### Behandling

Hovedbehandlingen ved endetarmskreft er rektumreseksjon. Rektumreseksjon innebærer å operere bort den delen av endetarmen der kreften er lokalisert, samt hele eller deler av fett- og lymfevevet rundt rektum (mesorektum) (4). Hensikten med å operere bort mesorektum er å fjerne eventuelle lymfeknuter med spredning.

Ved kreft i nedre del av rektum fjernes hele rektum og mesorektum. Dette kalles total mesorektal eksisjon (TME). Ved kreft i øvre del av rektum fjerner man oftest kun øvre del av rektum med tilhørende mesorektum. Dette kalles partiell mesorektal eksisjon (PME) (5). Den preoperative utredningen er svært viktig for å planlegge operasjonsflatene for alle typer rektumreseksjoner. I tilfeller der svulsten eller en metastatisk lymfeknute ligger nært operasjonsfeltet vurderes stråleterapi og/eller kjemoterapi før operasjon (5). I Norge er praksis at alle pasienter vurderes multidisiplinært før oppstart av behandling. Faktorer som alder, komorbiditet og pasientens preferanser har betydning for valg av behandling.

Vanligvis kan kirurgen sy tarmendene sammen etter operasjon (6). Dette kalles anastomose, og gjør at pasienten kan beholde tarmkontinuitet og slippe permanent stomi. Stomi er en kunstig åpning i bukveggen som gjør at avføringen kan tømmes i en pose på magen (også kalt *utlagt tarm*). Dersom svulsten ligger i den nederste delen av endetarmen slik at lukkemuskelen må fjernes (rektumamputasjon), eller hvis kreftsvulsten ligger så lavt at man ikke kan forvente at en akseptabel tarmfunksjon kan opprettholdes med anastomose, er det beste valget å fjerne hele rektum og eventuelt anus. Pasienten vil da få permanent stomi (6).

Komplikasjoner oppstår relativt hyppig etter rektumreseksjon, og omtrent 10 prosent av pasientene må opereres på nytt (reoperasjon) de første 30 dagene etter primæringrepet (2). En vanlig, alvorlig komplikasjon er lekkasje fra anastomosen.

Etter operasjonen blir preparatet (fjernet vev) gransket av patolog. Dersom man finner kreftceller i eller svært nært operasjonsflatene, eller i lymfeknuter, vurderes det om pasienten skal tilbys cellegiftbehandling og/eller stråleterapi (adjuvant behandling). Dersom pasienten har mottatt stråle- eller cellegiftbehandling før operasjonen tilbys normalt ikke cellegiftbehandling etter operasjonen.

### Prognose

Samlet er fem års relativ overlevelse ved endetarmskreft om lag 70 prosent for både kvinner og menn (3). Hvis kreften bare er lokalisert i tarmveggen, er fem års relativ overlevelse så høy som 97 prosent. Ved spredning til lymfeknuter er fem års relativ overlevelse 80-85 prosent, mens hvis kreften har spredd seg til andre organer er fem års relativ overlevelse så lav som 20-30 prosent (3).

---

## **Beskrivelse av tiltaket**

---

### **Operasjonsmodaliteter for rektumreseksjon**

Rektumreseksjon kan gjennomføres med åpen kirurgi, konvensjonell laparoskopisk kirurgi eller med robotassistert laparoskopi (5). 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. Det finnes systemer for 3-dimensjonal fremstilling. Dette krever at kirurgen og assistenter benytter spesielle briller.

Ved robotassistert laparoskopi er de kirurgiske instrumentene plassert på 4 operasjonsarmer som kirurgen styrer fra en brukerkonsoll. I tillegg har man 1-2 assistentporter. Brukerkonsollen er plassert i samme rom som pasienten, men kan i prinsippet være i et annet rom. Optikken i operasjonsroboten gir 3-dimensjonal fremstilling av operasjonsfeltet. Enkelte modeller har to brukerkonsoller slik at to kirurger kan samarbeide om inngrepet. Operasjonsarmene styres av kirurgens fingerbevegelser i konsollen, og avansert 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 ved rektumreseksjon. Robotkirurgisystem mangler imidlertid taktil respons. Dette innebærer at det er vanskeligere å kjenne om vev er hardt eller mykt ved robotassistert kirurgi sammenlignet med åpen kirurgi eller konvensjonell laparoskopi.

Konvensjonell laparoskopisk kirurgi og robotassistert laparoskopi omtales ofte som minimalt invasive teknikker. Teknikkene er vist å gi mindre blodtap, kortere sykehusopphold og raskere rehabilitering enn åpen kirurgi, både ved endetarmskreft og andre indikasjoner (7). De minimalt invasive teknikkene regnes imidlertid for å være teknisk vanskeligere enn åpen kirurgi og krever derfor omfattende opplæring og trening av kirurgene (8;9).

Fordeler som trekkes fram ved robotassistert rektumreseksjon er at kirurgen får bedre oversikt og at svært fleksible operasjonsarmer gjør instrumenthåndteringen enklere enn ved konvensjonell laparoskopi. En annen fordel ved robotassisterte inngrep er at kirurgen kan sitte i god arbeidsstilling ved brukerkonsollen under operasjonen (god ergonomi) (8-11). Dette er viktig da denne type inngrep har lang operasjonstid (oftest mellom 3 og 6 timer).

I dag brukes åpen kirurgi, konvensjonell laparoskopisk kirurgi og robotassistert laparoskopi for behandling av endetarmskreft i Norge (5). Vi vil derfor sammenligne robotassistert rektumreseksjon med både åpen kirurgi og konvensjonell laparoskopi i denne metodevurderingen.

---

## **Hvorfor det er viktig å utføre denne metodevurderingen**

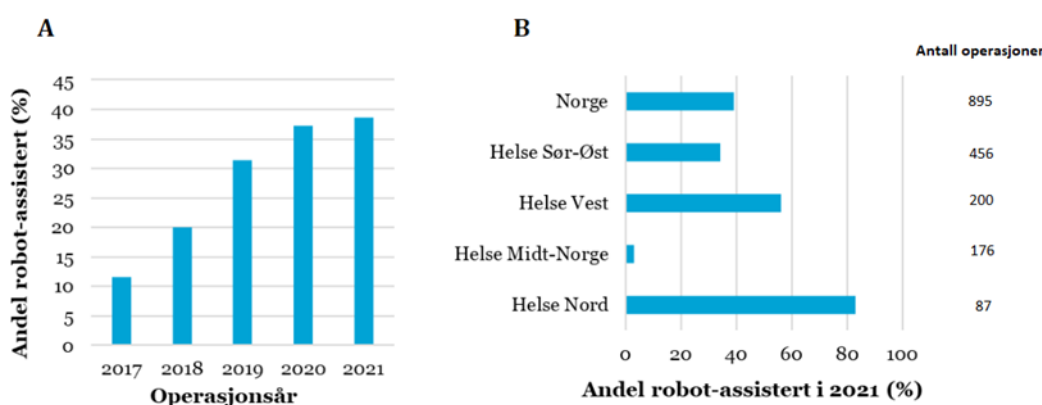
---

Per i dag er det innført 21 robotkirurgi-systemer i norske helseinstitusjoner, og flere helseforetak planlegger innkjøp av robotkirurgi-systemer 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*, Asensis Surgical med *Senhance-systemet*, Endoquest Robotics med *ELS-systemet*, CMR Surgical med *Ver-sius-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.

Andelen rektumreseksjoner som ble gjort robotassistert for endetarmskreft økte fra 12 % i 2017 til 39 % i 2021 i Norge (Figur 1A) (1;12). Samtidig var det store forskjeller mellom helseforetakene. I Helse Nord ble over 80 % av rektumreseksjoner for endetarmskreft utført robotassistert, mens nesten ingen av disse inngrepene ble utført robotassistert i Helse Midt. I Helse-Sør-Øst og Helse Vest var andelen av inngrepene som ble gjort robotassistert henholdsvis litt lavere og litt høyere enn landsgjennomsnittet (Figur 1B).



**Figur 1. A**, andel rektumreseksjoner ved endetarmskreft som er gjort robotassistert i Norge i perioden 2017 – 2021. **B**, andel rektumreseksjoner ved endetarmskreft som er gjort robotassistert i hele Norge og i de fire helseforetakene i 2021. Data er hentet fra årsrapporter fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft (1;12).

Det er også en nasjonal og internasjonal trend at robotassistert kirurgi tas i bruk for stadig flere indikasjoner. Dette innebærer at operasjonstiden på robot-kirurgi systemene må prioriteres både innenfor og mellom de ulike fagområdene. Dette kan påvirke antallet pasienter som får tilbud om operasjon med robotassistert rektumkirurgi ved endetarmskreft.



Oppdragsgiver ønsker en strategisk tilnærming for innføring og bruk av robotkirurgi-systemer i spesialisthelsetjenesten i Norge, som beskrevet i oppdragsteksten (13). De tre metodevurderingene skal benyttes som kunnskapsgrunnlag for denne tilnærmingen.

---

## **Mål og problemstilling**

---

Hensikten med denne metodevurderingen er å undersøke klinisk effekt og sikkerhet ved robotassistert rektumreseksjon sammenlignet med laparoskopisk og åpen rektumreseksjon hos pasienter med endetarmskreft. Vi skal også evaluere metoden i lys av de tre prioriteringskriteriene (ressursbruk, nytte og sykdommens alvorlighetsgrad) gjennom å utføre en modellbasert helseøkonomisk evaluering av tiltakene.

# Metode

Vi vil utarbeide en fullstendig metodevurdering i overensstemmelse med Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (14) og «Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions» (15). Rapporten vil inneholde følgende komponenter:

- Vurdering av effekt og sikkerhet
- Helseøkonomisk evaluering

Avsnittene under beskriver metodikk for vurdering av effekt og sikkerhet. Metodikk for helseøkonomisk evaluering beskrives i eget avsnitt.

---

## Inklusjonskriterier

---

Vi har følgende inklusjonskriterier:

<b>Populasjon</b>	Personer med endetarmskreft operert med rektumreseksjon. Alle kreftstadier og tumorlokalisasjoner inkluderes. Subgruppeanalyser vil vurderes. Subgruppeanalyser basert på kjønn, kroppsmasseindeks (KMI), kreftstadium og tumorlokalisasjon kan for eksempel være aktuelt.
<b>Intervensjon, tiltak, eller eksponering</b>	Robotassistert laparoskopisk rektumreseksjon. Alle typer og versjoner av robotkirurgi-systemer inkluderes.
<b>Sammenligning</b>	1. Konvensjonell laparoskopisk rektumreseksjon 2. Rektumreseksjon med åpen kirurgi (laparotomi)
<b>Utfall</b>	<u>Operasjonsrelaterte utfall:</u> Operasjonstid, blodtap, konvertering til åpen eller tradisjonell laparoskopisk kirurgi, reoperasjoner, komplikasjoner (inkludert intra- og postoperative), lengde på sykehusopphold, reinnleggelser og varig stomi.  <u>Funksjonelle og pasientrapporterte utfall:</u> Urin, avføring, seksualfunksjon, smerter og livskvalitet. Vi vil fortrinnsvis rapportere utfall målt med standardiserte og validerte metoder.  <u>Onkologiske:</u> Patologiske utfallsmål (kirurgiske snittflater, lymfeknuder), tilbakefall, overlevelse (total og sykdomsfri).

<b>Studiedesign</b>	1.prioritet: Randomiserte kontrollerte studier 2.prioritet: Ikke-randomiserte kontrollerte studier
<b>Publikasjonsår</b>	Ingen begrensning
<b>Land/Kontekst</b>	Alle
<b>Språk</b>	Norsk, svensk, dansk, engelsk

Vi vil gjennomgå relevante systematiske oversikter og metodevurderinger som vi finner i søket for å indentifisere primærstudier. Vi forventer å finne få randomiserte studier som tilfredsstillende inkluderer inklusjonskriteriene. I tillegg er det sannsynlig at vi ikke vil finne resultater på alle utfallsmålene i randomiserte studier. Vi vil derfor også inkludere ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe. Vi forventer å finne mange ikke-randomiserte studier som tilfredsstillende inkluderer inklusjonskriteriene. Vi vil av ressurs hensyn derfor ikke inkludere de minste ikke-randomiserte studiene. Når vi har oversikt over studiene som tilfredsstillende inkluderer inklusjonskriteriene, vil vi bestemme en nedre grense for antall deltakere i hver gruppe (studiearm) for ikke-randomiserte studier.

Publikasjoner med norske registerdata, for eksempel fra Kreftregisteret og NORGAST, anses å være av spesiell interesse. Dersom vi finner publiserte data fra norske register som ikke tilfredsstillende inkluderer inklusjonskriteriene og dermed ikke vil inngå i våre analyser, vil vi likevel vurdere å oppsummere resultatene av disse deskriptivt.

### **Eksklusjonskriterier**

Vi vil ekskludere følgende typer studier og publikasjoner:

- Studier med kirurger i tidlig opplæringsfase
- Studier av transanal total mesorektal eksisjon (TA-TME) da metoden ikke benyttes i Norge
- 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, vil fagfelleverdure søkestrategien. Søket avsluttes etter planen i mars 2023, og inkluderer søk i følgende databaser:

- Ovid MEDLINE(R) ALL
- 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)

### **Søk i andre kilder**

Vi (IH) vil også søke etter pågående metodevurderinger og primærstudier. Søkene avsluttes etter planen i mars/april 2023, og inkluderer søk i følgende databaser:

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

Vi (JVG, HR, CHH) vil kontakte eksperter og gjennomgå referanselister for om mulig å identifisere andre relevante artikler som ikke ble fanget opp i søkene.

---

### **Utvelgelse av studier**

---

Vi (JVG, HR og CHH) vil gjøre vurderinger («screening») av titler og sammendrag fra literatursøket opp mot inklusjonskriteriene. Vi vil benytte maskinlæringsfunksjoner som hjelp for å vurdere titler og sammendrag mer effektivt. Enkelt sagt betyr maskinlæring at vi tar i bruk algoritmer som gjør at datamaskinen er i stand 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 som vi er enige om at er relevante vil vi innhente i fulltekst. To prosjektmedarbeidere (fordeles parvis på JVG, HR og CHH) vil gjøre uavhengige vurderinger av fulltekstene opp mot inklusjonskriteriene. Uenighet om vurderingene av titler/sammendrag og fulltekster løser vi ved diskusjon. Vi bruker det elektroniske verktøyet EPPI-reviewer (16) i utvelgelsesprosessen.

---

### **Vurdering av risiko for systematiske skjevheter**

---

Vi vil vurdere risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene på studie- og utfallnivå. For randomiserte studier vil vi benytte Cochranes verktøy Risk of Bias 2 (RoB2) (17). For ikke-randomiserte studier vil vi benytte Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) (18).

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

---

## Uthenting av data

---

Én medarbeider (HR) henter ut data fra de inkluderte studiene og en annen (JVG eller CHH) kontrollerer dataene opp mot de aktuelle publikasjonene. Vi vil bruke piloterte datauthentingsskjema i Word og Excel 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 robotassisterte inngrepet, inkludert robot-modell og kirurgens/senterets erfaring med inngrepet), data om sammenligning (konvensjonell laparoskopi eller åpen kirurgi, inkludert kirurgens erfaring med inngrepet), data om utfallsmålene inkludert måletidspunkter. Ved behov vil vi vurdere å kontakte artikkelforfattere for avklaringer.

Vi forventer at måletidspunkter vil variere for de forskjellige utfallene. Postoperative utfall måles typisk etter 30 dager. For onkologiske utfall er det ønskelig med målinger etter lang tid, gjerne etter 3-5 år. Funksjonelle utfall bør også ideelt sett måles etter lang tid (minst ett år), men også tidligere målinger anses relevante og vil rapporteres.

---

## Analyser

---

Vi vil sammenstille data for hvert utfall. Vi vil gjøre separate analyser for studier av hvert av sammenligningsalternativene (konvensjonell laparoskopi og åpen kirurgi), og for studier med forskjellig studiedesign (randomiserte studier og ikke-randomiserte studier).

### Effektestimater

For dikotome utfall, som for eksempel reoperasjon, vil vi beregne relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For kontinuerlige utfall målt med like målemetoder, som for eksempel blodtap, vil vi beregne gjennomsnittsforskjeller (*mean difference*; MD) med 95 % KI. For kontinuerlige utfall målt med ulike målemetoder, som for eksempel livskvalitet evaluert med forskjellige spørreskjemaer, vil vi beregne 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 for forvekslingsfaktorer (confounding) er spesielt viktig i ikke-randomiserte studier. Vi vil benytte ROBINS-I for vurdering av systematiske skjevheter i ikke-randomiserte studier, og vil i henhold til instruksjonen for 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, populasjon, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål. Vi vil analysere randomiserte- og ikke-randomiserte studier separat. Vi vil gjøre parvise metaanalyser, og presentere *forestplots* og et samlet effektestimat for hver analyse.

Vi åpner for å utføre subgruppeanalyser dersom vi vurderer det som hensiktsmessig. Aktuelle subgruppeanalyser kan baseres på ulike pasientpopulasjoner (for eksempel kreftsvulstens lokalisasjon eller kreftstadium), robot-modell, operatørens erfaring med robotkirurgi og risiko for systematiske skjevheter. Vi vil i så fall presentere *forestplots* og samlede effektestimater for hver subgruppe.

Ettersom vi ikke kan forvente at populasjoner, intervensjoner og utfall er identiske i de inkluderte studiene, vil vi bruke såkalt *random effect model* i metaanalysene. Denne modellen tar utgangspunkt i at studiene inkluderer ulike populasjoner. 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 den såkalte *fixed effect* modellen.

Vi vil vurdere mulige kilder til heterogenitet i studienes resultater ved å inspisere KI, beregne  $I^2$  og  $\text{Chi}^2$ . Høy  $I^2$  (>50 prosent) indikerer høy heterogenitet (15).

Alle analyser og beregninger vil bli utført i programvaren Review Manager 5.4 (19).

Dersom minst 10 studier inkluderes i én metaanalyse, vil vi vurdere risiko for publisjonsskjevhet. Dette vil vi gjøre ved visuell inspeksjon av *funnel plots* (20).

## Deskriptive analyser

Vi vil rapportere relevante resultater fra de inkluderte studiene, selv om vi ikke velger å gjøre metaanalyser. For hvert utfall vil vi 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) (21) og det digitale verktøyet GRADEpro (22). 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 effektestimaten ligger nær den sanne effekten.
Middels tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimaten: effektestimaten ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimaten kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimaten: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimaten.
Svært lav tillit	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten.

Vi vil benytte studiedesign som utgangspunkt, og vil så vurdere 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 formidlings-skjevhet (publication bias).

Da vi planlegger å inkludere en rekke utfallsmål og forventer at studiene rapporterer resultater fra flere tidspunkt etter operasjonen, åpner vi for å begrense antallet GRADE-vurderinger. Vi vil prioritere GRADE-vurderinger til utfall rapportert i randomiserte studier.

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

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt og medarbeidere (21).

---

## Helseøkonomisk evaluering

---

Tiltak i norsk helsetjeneste skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier; nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre (23). Dermed er det behov for å beregne og vurdere ressursbruk i forhold til nytte knyttet til de aktuelle behandlingsalternativene, og å belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse. Anbefalt analysemetode er kostnad per QALY-analyse (kvalitetsjusterte leveår) (23). Dette gjøres som regel ved bruk av en helseøkonomisk modell.

Vi vil utføre en modellbasert analyse 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 (23). Vi vil benytte effektestimaten fra vår systematiske gjen-

nomgang 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 behandlingalternativene. Vi vil beregne kostnader basert på norske kilder. Usikkerhet knyttet til resultatene vil bli undersøkt med sensitivitetsanalyser og/eller scenarionalyser.

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

---

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

---

Vi har hatt innledende møter med fageksperter i de tre metodevurderingene av rektumreseksjon, hysterektomi og prostatektomi. Videre vil vi gjennomføre ett eller flere digitale oppstartsmøter med de kliniske ekspertene og eventuelle brukerrepresentanter for hver metodevurdering. Når resultatene er klare, vil vi invitere de kliniske ekspertene og brukerrepresentantene til et nytt møte for å diskutere resultatene og eventuelle behov for å gjøre ytterligere analyser. I tillegg vil vi ha løpende kontakt på e-post, og sette opp flere digitale møter ved behov. Fagekspertene og eventuelle brukerrepresentanter vil få mulighet til å gi innspill til prosjektplan og rapport.

Brukerrepresentanter vil rekrutteres i henhold til våre rutiner for brukermedvirkning. De vil få samme tilbud om deltagelse i møter og muligheter for innspill som fagekspertene. Sykehusinnkjøp HF vil få tilsendt prosjektplan til orientering etter at den er godkjent og publisert. Vi vil ellers kontakte Sykehusinnkjøp HF ved behov. I oppstartsfasen av arbeidet har prosjektgruppen hatt innledende møter med produsenter av robotkirurgi-systemer (Intuitive og Medtronic). Vi vil videre ha kontakt med produsentene underveis i prosjektet etter behov.

---

### **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) sammen 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.

Leveransen 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. Vi vil publisere rapporten sammen med en nyhetssak på [www.fhi.no](http://www.fhi.no) når den er sendt til oppdragsgiver. Vi åpner også for å publisere hele eller deler av rapportens innhold i vitenskapelige tidsskrifter.

## Tidsplan

**Startdato:** 21.03.2023

**Leveringsfrist:** 20.03.2024

Tidsplan for de tre metodevurderingene vises under. Metodevurderingen av robot-assistert rektumreseksjon vises i blått, mens de to andre metodevurderingene (robot-assistert hysterektomi og prostatektomi) vises i oransje 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													

*HØ, helseøkonomi*

### Tiltak ved eventuell forsinkelse

Hvis det oppstår forhold som utgjør en risiko for at leveringsfristen ikke kan overholdes, som f.eks. ved omdisponering av prosjektmedarbeidere, uforutsett langtidsfravær eller at antall inkluderte studier overgår rammene for prosjektet, vil følgende tiltak vurderes:

- Økt bemanning
- Erstatte prosjektmedarbeidere
- Ytterligere avgrensninger i inklusjonskriterier (etter avtale med oppdragsgiver)
- Forlengelse av leveringsfristen (etter avtale med oppdragsgiver)

---

## Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier ved FHI

---

FHI har ikke utført arbeid som omfatter robotassistert rektumreseksjon tidligere, men har publisert en forskningsomtale og et notat om robotassistert prostatektomi:

- «*Effekt av robotassistert kirurgi sammenlignet med åpen og laparoskopisk kirurgi for prostatektomi*» Forskningsomtale av en metodevurdering fra Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), fra 2012 (24).
- «*Robotassistert kirurgi ved prostatakreft*» Et notat fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (som nå er en del av Folkehelseinstituttet), fra 2006 (25).

FHI utarbeidet en kartlegging av dokumentasjon ved transanal total mesorektal eksisjon (TaTME) i 2020 (26).

---

## Referanser

---

1. Kreftregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft, Årsrapport 2021. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2022/arsrapport-2021-nasjonalt-kvalitetsregister-for-tykk--og-endetarmskreft.pdf>
2. Norsk Register for Gastrokirurgi. Årsrapport 2021. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2022-06/A%CC%8Arsrapport%202021%20NoRGast.pdf>
3. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2021. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/>
4. Klepp O, Hofslø E. Endetarmskreft i Store medisinske leksikon [lest 22.12]. Tilgjengelig fra: <https://sml.sn.no/endetarmskreft>
5. 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>
6. Helsenorge. [lest 22.12]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/tarmkreft/>
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Burghgraef TA, Sikkenk DJ, Verheijen PM, Moumni ME, Hompes R, Consten ECJ. The learning curve of laparoscopic, robot-assisted and transanal total mesorectal excisions: a systematic review. Surg Endosc 2022;36(9):6337-60.
11. 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.
12. Kreftregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft, Årsrapport 2020. 2021.
13. Oppdragstekst i Nye Metoder: Robotassistert kirurgi til bruk ved prokterectomi: Nye metoder [lest]. 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. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., red. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 6.2: Cochrane Collaboration; [oppdatert februar 2021; lest]. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/handbook>
16. 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>
17. 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.
  18. 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.
  19. RevMan 5 (Review Manager). Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra:  
<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
  20. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj-Brit Med J* 2011;343.
  21. 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.
  22. Schüneman H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. GRADE working group[opdatert okt. 2013; lest]. Tilgjengelig fra:  
<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
  23. 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)
  24. Folkehelseinstituttet. Effekt av robotassistert kirurgi sammenlignet med åpen og laparoskopisk kirurgi for prostatektomi. 2012. Tilgjengelig fra:  
<https://www.fhi.no/publ/2012/effekt-av-robotassistert-kirurgi-sammenlignet-med-åpen-og-laparoskopisk-kir/>
  25. Kunnskapssenteret. Robotassistert kirurgi ved prostatakraft. 2006. Tilgjengelig fra:  
[https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/notater/2006/notat\\_06\\_robotassistert\\_prostatakirurg.pdf](https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/notater/2006/notat_06_robotassistert_prostatakirurg.pdf)
  26. Folkehelseinstituttet. ID2019\_073 Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME) - dokumentasjonsvurdering. 2020. Tilgjengelig fra:  
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Sak%2027-20%20Kartlegging%20fra%20FHI.%20Transanal%20total%20mesorektal%20eksisjon\\_ID2019\\_073.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Sak%2027-20%20Kartlegging%20fra%20FHI.%20Transanal%20total%20mesorektal%20eksisjon_ID2019_073.pdf)

# 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 overfor algoritmen. To medarbeidere vil vurdere hver studie frem til vi har screenet 100 studier uten å inkludere én studie. Videre 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.