

Robotassistert prostektomi ved prostatakreft

Prosjektplan for fullstendig metodevurdering

Sammendrag

Robotassistert kirurgi har vært brukt i norske sykehus siden 2004. Metoden brukes stadig mer, og indikationsområdene utvides. Innkjøps- og driftskostnadene er høye, og fram til nå har det kun vært én leverandør av utstyr i Norge. I dag er robotassistert kirurgi helt dominerende som operasjonsmetode for prostatakraft. Til tross for dette, har ikke klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet blitt analysert for robotassistert prostatektomi eller andre indikasjoner, i en norsk kontekst.

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

I denne metodevurderingen vil vi oppsummere kunnskapsgrunnlaget om robotassistert prostatektomi ved prostatakraft. Tiltaket skal sammenlignes med åpen kirurgi. Vi vil gjennomføre et systematisk litteratursøk i relevante databaser, og vurdere identifiserte publikasjoner mot inklusjonskriteriene. Maskinlæringsfunksjoner vil brukes for å effektivisere screeningprosessen. Vi vil vurdere den metodiske kvaliteten til de inkluderte studiene med egnede sjekklister, og sammenstille resultater 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 evaluering, og belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Arbeidet vil gjennomføres i samarbeid med kliniske fageksperter fra ulike RHF og brukerrepresentanter.

Tittel:

Robotassistert prostatektomi ved prostatakraft

Prosjektplan for en fullstendig metodevurdering

Oppdragsgiver:

Bestillerforum for nye metoder

Bestillingsdato:

26.09.2022

Leveringsfrist:

28.03.2024

Lag:

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

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 since 2004. The use of robot-assisted surgery is increasing, and the method is expanding to new indications. Purchase and operating costs are high, and there has been only one supplier of robotic surgery systems in Norway. Today robot-assisted surgery is the dominating surgical method for prostate cancer. Despite this, the clinical effect and cost effectiveness has not been evaluated for robot-assisted prostatectomy or other indications in a Norwegian setting.

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 prostatectomy.

In this HTA, we will summarize the knowledge on robot-assisted prostatectomy for prostate cancer. The method will be compared with open surgery. We will perform a systematic literature search in relevant databases and assess identified publications against the inclusion criteria. Machine learning functionalities will be used to streamline the selection 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 evaluation to evaluate utility, costs, and the severity of the disease. The work will be performed in collaboration with clinical experts from different RHF's as well as user representatives.

<p>Title: Robot-assisted prostatectomy for prostate cancer ----- Protocol for a health technology assessment -----</p>
<p>Commissioner: The National System for Managed Introduction of New Health Technologies in Norway -----</p>
<p>Commissioned date: 26.09.2022</p>
<p>Due date: 28.03.2024 -----</p>
<p>Team: Jon-Vidar Gaustad (team leader) Christine H. Hestevik Vida Hamidi Ingrid Harboe Hilde Risstad Gunhild Hagen -----</p>
<p>Peer reviewers: Jan Marcus Sverre, department director, NIPH</p>
<p>Approved by: 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 prostatektomi. FHI fikk også i oppdrag å utarbeide tilsvarende metodevurderinger for robotassistert hysterektomi og rektumreseksjon, og disse oppdragene beskrives i egne prosjektplaner. De regionale helseforetakene ønsker en strategisk tilnærming for innføring og bruk av robotkirurgi-systemer i spesialisthelsetjenesten i Norge. De tre metodevurderingene skal brukes som kunnskapsgrunnlag for dette arbeidet.

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

- Fredrik Ottosson, overlege seksjon for onkologisk urologi, Oslo universitetssykehus
- Erling Aarsæther, overlege urologisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge
- Marius Roaldsen, overlege urologisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge
- Alfred Honoré, overlege urologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus

Brukerrepresentanter vil også delta i prosjektet:

- Daniel Ask styreleder i Prostatakraftforeningen
- Egil Egge styremedlem i Prostatakraftforeningen

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

Innledning

Beskrivelse av problemet

Prostatakreft

Prostatakjertelen (blærehalskjertelen) ligger dypt inne i bekkenhulen, like under urinblæren. Den øvre delen av urinrøret og de to sædlederne går gjennom kjertelen. Hovedfunksjonen til prostata er produsere og frigjøre prostatasekret til urinrøret under sæduttømming (ejakulasjon). Dette muliggjør vannlating og ejakulasjon i samme organ og hindrer urinlekkasje og refluks av urin til sædblæreene. Prostatasekret bidrar til å holde sæd flytende. (1). Kreft i prostata er den vanligste kreftformen blant menn i Norge, og om lag 5000 menn får denne diagnosen hvert år (3). Prostatakreft er en sykdom som i hovedsak rammer eldre menn. Median alder ved diagnose er 70 år (4). Siden starten av 1950-tallet er forekomsten av prostatakreft mer enn firedoblet (3). En del av økningen skyldes at vi lever lenger. I tillegg tilskrives en del av økningen tidligere deteksjon som følge av hyppigere og mer omfattende helsesjekker. Spesielt måling av prostataspesifikt antigen (PSA) i blodprøver har bidratt til at prostatakreft oppdages tidligere. Fra 2000-tallet har man sett en stabilisering av insidensraten og i den siste femårsperioden har det vært en svak nedgang (3). I 2021 døde 895 menn av prostatakreft i Norge. Prognosene er likevel gode for prostatakreft. Fem og ti års relativ overlevelse er så høy som 96 og 87 prosent. Prostatakreft kan grovt deles i to former, en aggressiv form som vokser hurtig og sprer seg til skjelettet, og den mer vanlige formen som utvikler seg svært langsomt og som få dør av. Dersom man mistenker at kreften utvikler seg langsomt, kan man vente med behandling og følge utviklingen med regelmessige kontroller (5). Ved tegn på rask svulstvekst startes behandling. Kirurgisk fjerning av hele prostata med sædblærer kalles radikal prostatektomi, og gjøres med helbredende hensikt. En forutsetning for helbredelse er at kreftcellene er lokalisert i bekkenet slik at alle kreftcellene fjernes gjennom inngrepet. En annen helbredende behandling er stråleterapi. I 2021 fikk 39 % av prostatakreftpasienter radikal prostatektomi, mens 15 % fikk helbredende strålebehandling (6). De resterende (46 %) var enten lavrisikopasienter som ble fulgt opp med regelmessige kontroller, eller pasienter med spredning eller andre forhold som gjorde at de ikke var aktuelle for helbredende behandling. Prostatakreftpasienter med spredning, tilbys hormonbehandling, kjemoterapi, radiofarmaka og/eller stråleterapi som lindrende behandling (5;7).

Beskrivelse av tiltaket

Operasjonsmodaliteter for prostatektomi

Prostatektomi kan gjennomføres med åpen kirurgi, konvensjonell laparoskopi eller robotassistert laparoskopi. Ved åpen kirurgi lages et snitt i buken slik at kirurgen både ser og får tilgang til organene. Selve inngrepet gjennomføres med tradisjonelt kirurgisk utstyr. Ved konvensjonell laparoskopisk kirurgi (såkalt *kikkhullskirurgi*) føres et kamera (laparoskop) inn gjennom et lite hull i bukveggen. I tillegg lager kirurgen flere små snitt til kirurgiske instrumenter. De kirurgiske instrumentene er spesiallaget for laparoskopi og håndteres direkte av kirurgen og kirurgens assistent. Ved robotassistert laparoskopi, er de kirurgiske instrumentene plassert på fire operasjonsarmer som kirurgen styrer fra en brukerkonsoll. Brukerkonsollen er plassert i samme rom som pasienten, men kan i prinsippet være i et annet rom. Operasjonsarmene styres av kirurgens fingerbevegelser i konsollen, og 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 der prostata ligger. Optikken i operasjonsarmene gir en tredimensjonal fremstilling av operasjonsfeltet. Enkelte modeller har to brukerkonsoller slik at to kirurger kan samarbeide om inngrepet. Robotkirurgisystemer gir imidlertid ikke like god taktil respons som konvensjonell laparoskopi og åpen kirurgi der kirurgen holder instrumentene i hendene. Dette innebærer at det kan være vanskeligere å kjenne om vev er hardt eller mykt ved robotassistert kirurgi.

Både konvensjonell laparoskopi og robotassistert laparoskopi omtales som minimalt invasive teknikker. Studier har vist at teknikkene kan gi mindre blodtap, kortere sykehusopphold og raskere rehabilitering enn åpen kirurgi, men det er fortsatt usikkert om teknikkene påvirker risiko for tilbakefall og overlevelse ved prostatakreft (8). Vanlige komplikasjoner ved prostatektomi er urininkontinens og manglende erektil funksjon. Det er usikkert om minimalt invasive teknikker kan redusere omfanget av disse komplikasjonene (9). Konvensjonell laparoskopi og robotassistert laparoskopi er teknisk komplisert og krever omfattende opplæring og trening av kirurgene (8;10). Behovet for opplæring kan være mindre ved robotassistert enn ved ikke-robotassistert laparoskopi. Kirurgene kan også sitte i god arbeidsstilling ved brukerkonsollen under robotassisterte inngrep (god ergonomi) (11).

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 robotkirurgisystemer 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 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 *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.

I Norge ble konvensjonell laparoskopi kun brukt i en kort tidsperiode for prostatakraft. Våre kliniske fagekspertter forteller at det var nødvendig med et svært høyt volum av operasjoner for å oppnå gode resultater, og at inngrepene var tidkrevende og anstrengende. Etter kort tid gikk man derfor over til robotassistert laparoskopi, og denne operasjonsmetoden er nå fullstendig dominerende for behandling av prostatakraft i alle helseregioner i Norge (5). Samtidig er det en nasjonal og internasjonal trend at robotassistert kirurgi tas i bruk for stadig flere indikasjoner. Dette innebærer at tilgangen til robotkirurgi systemene må prioriteres mellom ulike indikasjoner. Til tross for dette, har ikke klinisk effekt og sikkerhet, samt kostnadseffektivitet blitt analysert for robotassistert prostatektomi eller andre indikasjoner, i en norsk kontekst.

Bestillerforum for nye metoder har bestilt fullstendige metodevurderinger av robotassistert kirurgi for henholdsvis prostatektomi, hysterektomi og rektumreseksjon. De tre metodevurderingene skal brukes som kunnskapsgrunnlag for å utarbeide en strategisk tilnærming for innføring og bruk av robotkirurgi-systemer i spesialisthelsetjenesten i Norge.

Mål og problemstilling

Hensikten med denne fullstendige metodevurderingen er å undersøke klinisk effekt og sikkerhet ved robotassistert prostatektomi for personer med prostatakraft. Tiltaket skal sammenlignes med åpen prostatektomi. Vi skal også belyse i hvilken grad tiltaket innfrir de tre prioriteringskriteriene (ressursbruk, nytte og sykdommens alvorlighetsgrad) sammenlignet med behandlingsalternativet ved å utføre en modellbasert helseøkonomisk evaluering av de inkluderte tiltakene.

Metode

Vi vil utarbeide en fullstendig metodevurdering i overensstemmelse med Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (12) og «Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions» (13). 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:

Populasjon	Personer med prostatakraft som behandles med prostatektomi. Alle kreftstadier som er aktuelle for prostatektomi inkluderes. Subgruppearalyse basert på pasientens kreftstadium og alder kan bli aktuelt.
Intervensjon	Robotassistert laparoskopisk prostatektomi. Alle typer og versjoner av robotkirurgi-systemer inkluderes.
Sammenligning	Prostatektomi med åpen kirurgi (laparotomi) *
Utfall	<u>Operasjonsrelaterte</u> : Operasjonstid, blodtap, komplikasjoner (inkludert intra- og postoperative), postoperativ smertelindring, lengde på sykehusopphold, reinnleggelser <u>Funksjonelle og pasientrapporterte</u> : Urininkontinens, seksuell funksjon, smerte, helserelatert livskvalitet. Vi vil fortrinnsvis rapportere utfall målt med standardiserte og validerte metoder. <u>Onkologiske</u> : Fravær av kreftceller i de kirurgiske snittflatene (frie marginer), biokjemisk tilbakefall (PSA-verdier), klinisk tilbakefall, overlevelse (total og sykdomsfri)
Studiedesign	1.prioritet: RCT 2.prioritet: Ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe
Publikasjonsår	Ingen begrensning
Land/Kontekst	Alle

* Prostataktomi kan i prinsippet gjøres ved åpen kirurgi og konvensjonell laparoskopi (i tillegg til robot-assistert laparoskopi). Fordi konvensjonell laparoskopi bare ble benyttet en kort tidsperiode i Norge, og fordi erfaringene med teknikken var såpass dårlige, mener våre kliniske fageksperter at bare åpen kirurgi er relevant sammenligning. Vi vil derfor sammenligne robotassistert laparoskopisk prostataktomi med åpen prostataktomi i denne metodevurderingen.

Relevante systematiske oversikter som identifiseres i søket vil gjennomgås og brukes som kilder for primærstudier. Vi forventer å finne få randomiserte studier som tilfredsstillende inkluderer inklusjonskriteriene. Dersom vi ikke finner randomiserte studier som samlet dekker hele populasjonen, intervensjonen, sammenligningen og utfallene som definert over, vil vi også inkludere ikke-randomiserte studier med kontrollgruppe. Vi forventer å finne mange ikke-randomiserte studier. Vi ønsker å inkludere de største studiene (med flest deltakere), men vil av ressurshensyn 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.

Eksklusjonskriterier

Vi vil ekskludere følgende typer studier og publikasjoner:

- Studier der kirurgen er i en tidlig opplæringsfase
- 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 fagfelleverdere søkestrategien. Søket vil etter planen avsluttes i april 2023, og inkluderer søk i følgende databaser:

- Ovid MEDLINE(R)
- Embase (Ovid)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)
- Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)
- International HTA database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)
- HTA-organisasjoners nettsider (utvalgte organisasjoner grunnet etterslep på registrering i INAHTA-databasen)

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

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

Utvelging av studier

Vi (JVG, HR og CHH) vil gjøre vurderinger («screening») av titler og sammendrag fra literatursøket opp mot inklusjonskriteriene. Vi bruker 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 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 (14) i utvelgingsprosessen.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Vi vurderer risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene på utfall- og studienivå. For randomiserte studier benytter vi Cochranes verktøy Risk of Bias 2 (RoB2) (15). For ikke-randomiserte studier benytter vi Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) (16).

To medarbeidere (fordeles parvis på JVG, HR og CHH) gjør 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 (JVG) vil hente ut data fra de inkluderte studiene, og en annen (HR eller CHH) 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 robotassisterte inngrepet, inkludert robot-modell og kirurgens erfaring), data om sammenligning (data om

inngrepet er utført med åpen kirurgi, inkludert kirurgens erfaring), data om utfallsmålene inkludert måletidspunkt. Vi vil vurdere å kontakte artikkelforfattere ved manglende data eller uklarhet.

Vi forventer at måletidspunkter vil variere for de forskjellige utfallene. Operasjonsutfall vil generelt måles kort tid etter operasjon, typisk innen 30 dager eller innen 6 uker. Funksjonelle utfall bør måles etter minst ett år. Tidlige målinger av funksjonelle utfall (for eksempel etter 6 måneder) kan rapporteres, men vil ikke slås sammen med senere målinger (etter minst et år) fordi pasienter ved tidlige målinger fortsatt befinner seg i tilhelingsfasen. For onkologiske utfall er det ønskelig med målinger etter lang tid, gjerne etter 3 år for biokjemisk tilbakefall (PSA-måling) og etter minst 5 år for klinisk tilbakefall og overlevelse. Vi vil for hvert utfall vurdere hvilke måletidspunkter som er aktuelle å rapportere og hvorvidt måletidspunkt kan slås sammen.

Analyser

Vi vil sammenstille data for hvert utfall. Vi vil gjøre separate analyser for studier med forskjellig studiedesign (randomiserte og ikke-randomiserte studier).

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 er spesielt viktig i ikke-randomiserte studier. Vi har valgt å benytte sjekklisten ROBINS-I for vurdering av systematisk skjevhet i ikke-randomiserte studier, og denne sjekklisten inkluderer en grundig vurdering av mulige forvekslingsfaktorer. Vi vil få hjelp av de kliniske fagekspertene til å identifisere og vurdere mulige forvekslingsfaktorer.

Metaanalyser

Vi sammenstiller 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.

Ettersom vi ikke kan forvente at populasjoner, intervensjoner og utfallsmål er identiske i de inkluderte studiene, bruker vi 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 konfidensintervall og beregne I^2 og Chi^2 . Vi åpner for å utføre subgruppeanalyser for å forklare heterogenitet. Aktuelle subgrupper kan være basert på risiko for systematisk skjevhet, pasientenes kreftstadium eller alder, egenskaper ved kreftsvulsten slik som størrelse, eller type robot-modell. Vi vil presentere forestplots og samlede effektestimater for hver subgruppe.

Alle analyser og beregninger blir utført i programvaren Review Manager Web (17).

Deskriptive analyser

Vi vil rapportere relevante resultater fra de inkluderte studiene, selv om vi ikke velger å gjøre metaanalyser. Vi vil for hvert utfall vurdere hvordan dette best gjøres, for eksempel som forestplots uten samlede effektestimater, i tekst eller i 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) (18) og det digitale verktøyet GRADEpro (19). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten
Middels tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>trolig</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket <i>muligens</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav tillit	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>uklart/usikkert</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Vi bruker studiedesign som utgangspunkt og 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 formidlingskjevhet (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.

To medarbeidere (JVJG og HR/CH) vil vurdere tilliten til resultatene sammen. Vi vil løse uenigheter gjennom diskusjon.

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt og medarbeidere (18) og www.gradeworkinggroup.org.

Helseøkonomisk vurdering

Tiltak i norsk helsetjeneste skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier: Nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre (20). Dermed er det behov for å beregne ressursbruk i forhold til nytte knyttet til de aktuelle behandlingsalternativene, og å beregne sykdommens alvorlighetsgrad. Dette gjøres i en modellbasert helseøkonomisk analyse. Anbefalt analysemetode er kostnad per QALY-analyse (kvalitetsjusterte leveår) (20).

Vi vil gjøre analysen i et utvidet helsetjenesteperspektiv, som anbefalt for Norge (20). Det vil si at vi inkluderer alle kostnader som følger av tiltaket, unntatt kostnader knyttet til pasienters fravær fra jobb. Vi vil benytte effektestimater fra vår systematiske gjennomgang av dokumentasjonsgrunnlaget for klinisk effekt og sikkerhet. Livskvalitetsdata vil bli hentet fra publiserte studier. Epidemiologiske data vil bli hentet fra publiserte kilder, supplert med opplysninger fra de kliniske fagekspertene. 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.

Valg av metoder for helseøkonomiske analyser vil avhenge av resultater fra den systematiske oppsummeringen av klinisk effekt og sikkerhet.

Involvering av kliniske fageksperter, brukerrepresentanter, Sykehusinnkjøp HF og produsenter av robotkirurgi-system

Vi har gjennomført innledende møter og et eget oppstartsmøte med de kliniske fagekspertene (fire urologer fra ulike RHF) og brukerrepresentanter (styreleder og styremedlem i prostatakrefteforeningen). I oppstartsmøtet ble blant annet forskningsspørsmål og inklusjonskriterier diskutert. Vi vil gjennomføre nytt møte når vi har hentet ut data fra relevante studier og har resultater fra de planlagte analysene. I tillegg vil vi ha løpende kontakt via e-post og vi vil gjennomføre flere møter ved behov. Fagekspertene og brukerrepresentanter vil få mulighet til å gi innspill på utkast til prosjektplan og rapport. Sykehusinnkjøp HF vil kontaktes ved behov. Vi vil også ha dialog med produsenter av robotkirurgi-system.

Leveranser og publisering

Godkjent prosjektplan blir lagt ut på www.fhi.no sammen med en kort nettomtale av prosjektet. I tillegg vil vi registrere prosjektet i The International HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, 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. Vi vil publisere rapporten sammen med en nyhetssak på www.fhi.no når den er sendt til oppdragsgiver. Vi åpner også for å publisere hele eller deler av rapportenes innhold i vitenskapelige tidsskrifter.

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.

Tidsplan

Startdato: 29.03.2023

Leveringsfrist: 28.03.2024

Tidsplan for de tre metodevurderingene vises under. Metodevurderingen av robot-assistert prostatektomi vises i grått, mens de to andre metodevurderingene (robot-assistert rektumreseksjon og hysterektomi) vises i henholdsvis blått og oransje. 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 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
- 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 publisert en forskningsomtale og et notat om robotassistert prostattektomi tidligere:

- «*Effekt av robotassistert kirurgi sammenlignet med åpen og laparoskopisk kirurgi for prostattektomi*» Forskningsomtale av en metodevurdering fra Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (21)
- «*Robotassistert kirurgi ved prostatakraft*» Et notat fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (som nå er en del av Folkehelseinstituttet), fra 2006 (22)

Referanser

1. Tvetter KW, Rolf. Prostata i Store medisinske leksikon[lest]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/prostata>
2. Tvetter KW, Rolf. Forstørret prostata i Store medisinske leksikon[lest 13.02.2023]. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/forst%C3%B8rret_prostata
3. Kreftregisteret. Prostatakraft[lest 13.02.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Prostatakraft/>
4. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2021. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/>
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft[lest 13.02.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonalt-faglig-retningslinje/prostatakraft%E2%80%93handlingsprogram#behandling-med-kurativ-intensjon-radikal-prostatektomi-rp>
6. Kreftregisteret. Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakraft. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2022/arsrapport-2021-nasjonalt-kvalitetsregister-for-prostatakraft.pdf>
7. Norsk helseinformatikk (NHI). Prostatakraft[lest 13.02.2023]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/mannlige-kjonnorganer-kreft/prostatakraft/?page=5>
8. Steffens D, Thanigasalam R, Leslie S, Maneck B, Young JM, Solomon M. Robotic Surgery in Uro-oncology: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Urology* 2017;106:9-17. DOI: 10.1016/j.urology.2017.03.015
9. Health Quality O. Robotic Surgical System for Radical Prostatectomy: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2017;17(11):1-172.
10. Grivas N, Zachos I, Georgiadis G, Karavitakis M, Tzortzis V, Mamoulakis C. Learning curves in laparoscopic and robot-assisted prostate surgery: a systematic search and review. *World J Urol* 2022;40(4):929-49. DOI: 10.1007/s00345-021-03815-1
11. Kramer B, Neis F, Reisenauer C, Walter C, Brucker S, Wallwiener D, et al. Save our surgeons (SOS) - an explorative comparison of surgeons' muscular and cardiovascular demands, posture, perceived workload and discomfort during robotic vs. laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet* 2022:1-14. DOI: 10.1007/s00404-022-06841-5
12. 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>

13. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 6.2: Cochrane Collaboration; 2021. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/handbook>
14. 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>
15. 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
16. 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
17. RevMan Web (Review Manager). The Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
18. 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
19. GRADEpro Guideline Development Tool: McMaster University and Evidence Prime Inc [lest]. Tilgjengelig fra: www.gradepro.org
20. 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
21. 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/>
22. Kunnskapssenteret. Robotassistert kirurgi ved prostatakraft. 2006. Tilgjengelig fra: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/notater/2006/notat_06_robotassistert_prostatakirurg.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 priority screening 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 priority screening 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.