

Medisinske metodevurderinger for å identifisere kunnskapshull

Michael 2012;9: 127–136

Det er øket internasjonal interesse for å benytte systematisk oppsummert forskning om effekter av medisinske metoder, også til å peke på hva man ikke vet. I denne artikkelen refereres det fra noen internasjonale organisasjoner som har satt dette i system. Både Sverige ved SBU og Norge ved Kunnskapssenteret har startet opp tilsvarende prosesser, hvor kunnskapshull identifiseres på problemstillinger som er ansett viktige for helsetjenesten. Det diskuteres hvilke systemer som er nødvendige for å ta disse videre, i ny forskning eller prioritering av helsetjenester. Informasjon om kunnskapshull kan få større tyngde når flere aktører påpeker de samme behov.

Office of Technology Assessment (OTA) i USA som ble etablert i 1972, betraktes som grunnlegger av Health Technology Assessment (HTA) og den arbeidsform de fleste etterfølgende internasjonale metodevurderingsmiljøer har tatt opp. Det er en prosedyre som omfatter en systematisk vitenskapelig gjennomgang av all forskning på effekt og kost-nytte av en medisinsk metode, og en samtidig vurdering av mulige konsekvenser av å ta metoden i bruk i helsetjenesten (1).

Det er et faktum at selv omfattende oppsummeringer av foreliggende kunnskap om en problemstilling (metodevurderinger (HTA) eller Cochrane oversikter) ofte munner ut i en konklusjon om at «mer forskning er nødvendig».

For brukerne kan dette være en nyttig erkjennelse, men sjelden mer enn det. Det kan tvert om virke frustrerende at lang tids møysommelig arbeid med identifikasjon og vurdering av all eksisterende forskning, ikke fører til mer konkret kunnskap for brukerne av metodevurderingen.

Dette har ført til en økende internasjonal erkjennelse av at systematisk oppsummert forskning, enten det var metodevurderinger eller Cochrane oversikter burde kunne utnyttes til å gi mer spesifikk identifikasjon av ube-

svarte spørsmål og konkrete vitenskapelige kunnskapshull. Likeledes at denne informasjonen burde være verdifull for planleggere av ny klinisk forskning.

En av de første som formulerte en målsetting om å identifisere konkrete usikkerheter ved effekt av intervensjoner, og kunnskapshull i dokumentasjonen, var Ian Chalmers (2). Inspirert av en rapport fra det engelske forskningsrådet «Clinical trials for tomorrow», foreslo han et samarbeid mellom pasienter og klinikere som på bakgrunn av foreliggende forskning skulle identifisere de ubesvarte spørsmål ved tiltak i helsevesenet. Chalmers og medarbeidere etablerte en egen organisasjon, James Lind Alliance, for dette arbeidet, og valgte et konkret sykdomsområde som pilot (astma). En offentlig tilgjengelig database «Database of Uncertainties about the effects of Treatments» (DUET; www.duets.nhs.uk) ble utformet. DUET er senere blitt en felles database og et ansvar for alle organisasjoner som oppsummerer og finansierer klinisk forskning i UK (3). De som står bak databasen understreker imidlertid at anbefalinger («recommendations») om forskningsbehov sjelden kan stå helt alene, men må ses i sammenheng med lokale forhold (3).

Dette initiativet foregikk i utgangspunktet på siden av det rutinemessige arbeid i metodevurderingssentre. Noen av Kunnskapssenterets søsterorganisasjoner var imidlertid etablert nært opp til organisasjoner som samtidig også finansierte forskning, eks HTA enheten ved Alberta Heritage Foundation for Medical Research i Canada (4). De erfarte at de kunnskapshull som HTA rapportene identifiserte måtte omsettes i mer «forsknbare spørsmål» av egne forskerteam for å være nyttige (4).

Andre hadde selv mandat å lyse ut, prioritere og finansiere prosjekter innen klinisk forskning, som National Coordination Centre for HTA (NCCHTA) i UK (5). Atter andre hadde i sitt mandat å aktivt gi råd til forskningsfinansierende institusjoner. Dette gjaldt f eks National Institute for Clinical Excellence (NICE) i UK: «*NICE describes any evidence gaps that are found when it produces guidance on specific treatments or care – as research recommendations*» (6). Også NICE legger mye arbeid i å konkretisere forskningsspørsmålene og prioritere mellom dem. Det utarbeides egne lister (*Research Recommendations*), sortert per område med bakgrunn i ferdigstilte metodevurderinger og kliniske retningslinjer (6). Danmark (DACEHTA) har lyst ut eksterne forskningsmidler som del av sin nasjonale HTA strategi. Disse «MTV- prosjektene» er imidlertid initiert fra lokale behov, og har ikke sitt utgangspunkt i en systematisk bruk av metodevurderinger for å identifisere forskningsbehov.

Vi ønsker i denne artikkelen å beskrive hvordan Norge og Sverige har utviklet prosesser for å identifisere konkrete kunnskapshull fra sitt arbeid med metodevurderinger.

Norge

Norges senter for metodevurderinger (Kunnskapssenteret) har ikke noe formelt mandat til å gi råd om forskningsbehov i sine vedtekter. I løpet av mange års arbeid med metodevurderinger så man imidlertid et behov for å systematisere, konkretisere og formidle de ønsker om mer og bedre forskning som jevnlig ble reist ut fra identifisert dokumentasjon, eller i dialog med eksterne ekspertgrupper.

Kunnskapssenteret innførte fra og med 2007 et eget punkt i sine metodevurderinger under overskriften *Behov for videre forskning*, med vurderinger som bygget på en internasjonal sjekkliste (3). Sjekklisten E-PICO-T er en standardisert versjon av PICO formatet¹.

- (Evidence) Samlet status for dagens kunnskap
- (Population) Hvilke pasientgruppe dreier det seg om
- (Intervention) Hvilke(n) type intervensjon
- (Comparisons) Hvilke alternativer bør det sammenlignes med
- (Outcomes) Hva er utfallet man ønsker kunnskap om
- (Time stamp) Dato for anbefalingen

Informasjon om forskningsbehov kan ut fra dette omfatte:

- Hvilke studiedesign er optimale, evt. mulige
- Hvilke tidsrammer bør studiene ha
- Hvilke vurderingselementer bør inkluderes (etikk, organisering)
- Hvilke fagområder er mest aktuelle for ytterligere forskning

Kunnskapssenteret har siden 2007 samlet informasjon om forskningsbehov i egne årlige rapporter, som formidles som vedlegg til senterets årsrapport til Helsedirektoratet (7). Rapportene er også blitt formidlet til Forskningsrådet, de regionale helseforetakene (RHF)'s forskningsavdelinger, Universitets- og høyskolesektor, Nasjonalt folkehelseinstitutt, samt Helse- og omsorgsdepartementet.

Det er imidlertid ikke noen *formelt* ansvarlig mottager av disse vurderingene, og et system for dette bør foreligge skal arbeidet få betydning for fremtidig klinisk forskning. Det viser også erfaringene fra andre land (4, 6).

I 2011 startet imidlertid Forskningsrådet i Norge i samarbeid med Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten (NR), et eget forskningsprogram på behovsinitierte problemstillinger innen kreftforskning (8), se nedenfor. Dette kan være starten på bedre kopling mellom beslutnings-

¹ PICO-formatet benytter klare definisjoner av Population, Intervention, Comparison og Outcome som gullstandard for vurdering av effekt av tiltak.

behov, kunnskapsbehov og tildeling av forskningsmidler, gitt at behovene er basert på systematisk vurdering av foreliggende forskning.

Et mulig konkret system for å dra nytte av påpekte kunnskapsbehov til prioritering i helsetjenesten, kan være det som foreslås for innføring av ny teknologi i sykehussektoren (9). Det vil bli stilt krav om rutinemessig systematisk vurdering av nye tiltak. Samtidig er det foreslått en rutinemessig revurdering av etablerte metoder for mulig utfasing. En oversikt over metoder med manglende kunnskap om effekt, bivirkninger eller kostnads-effektivitet kan vise seg nyttig i denne sammenheng.

Mange av Kunnskapssenterets informasjoner om forskningsbehov gjelder *studiedesign*: flere pasienter, lengre oppfølgingstid, mer pasientrelevante utfallsmål, f. eks livskvalitet, norske studier, f. eks analyse av norske registre.

Når det gjelder forskningsbehov i forhold til *spesifikke fagområder*, er us og psykiatri gjengangere. Forebygging og folkehelse er andre områder som for øvrig også stemmer overens med forskningsbehov identifisert av NICE.

Tabell 1 oppsummerer de viktigste anbefalinger som er gitt i løpet av 4 års identifiserte behov for videre forskning.

Sverige

SBU har siden sin start i 1987 som andre HTA organisasjoner, identifisert metoder hvor det vitenskapelige underlaget var utilstrekkelig, dvs der det forelå kunnskapshull. SBU har imidlertid ikke tidligere aktivt oppsummert disse kunnskapshull, eller formelt informert om dem til forskere eller til helsetjenesten.

I 2009 fikk SBU et eget oppdrag fra regjeringen om å etablere et program for å identifisere kunnskapshull. Målsetningen med programmet var å identifisere manglende kunnskap både som et underlag for å peke på områder hvor det behøves mer *forskning*, og som et underlag for *prioritering* og eventuell utfasing av dårlig dokumenterte metoder («disinvestment») i helsetjenesten. Bakgrunnen er at metoder der det vitenskaplige underlaget er utilstrekkelig, ikke bør benyttes rutinemessig i helsetjenesten før de er blitt ytterligere utredet.

SBU har med databasen DUET som eksempel utviklet en egen database over kunnskapshull, hittil inneholder den vel 180 temaer (10). Kunnskapshullene er hentet fra SBUs egne rapporter, men en del har også kommet inn som følge av opplysninger fra helsetjenesten selv. SBU videreutvikler denne databasen slik at den kan fungere som en kilde til å påpeke forskningsbehov for både helsetjenesten og forskningsmiljøer generelt. Hittil har erfaringene vært meget positive mht å engasjere forskermiljøer i å benytte

Tabell 1. Informasjon om forskningsbehov fra Kunnskapscenterets oppsummeringer 2007-2010

Forskningsbehov	2007	2008	2009	2010
Studiedesign				
Større studier, lengre oppfølgingstid	x	x	x	x
Utnytte registre	x		x	
Livskvalitet som mål	x	x	x	x
Sjeldne bivirkninger med lang nok oppfølgingstid		x	x	x
Nasjonal kontekst	x			x
Medisinsk tema				
Rus			x	x
Forebygging		x		x
Screening	x			x
Rehabilitering		x		
Psykatri	x	x		
Pasientsikkerhet	x			x
Samhandling		x		x
Kvalitetsforbedring	x		x	
Tannhelse		x		
Helseøkonomi	x			

databasen, mens helsetjenesten ikke i samme grad har utnyttet informasjonen som beslutningsgrunnlag for prioriteringer.

Det svenske Vetenskapsrådet har hatt en egen utlysning på kunnskaps-hull, der forskere også kunne spørre SBU direkte om det var spesifikke temaer som de ønsket å prioritere. Det kom inn rekordmange søknader til denne utlysningen.

Flere svenske forskningsråd (bla Vetenskapsrådet) har også hatt en egen utlysning (300 mill kr) på forskning om barn- og ungdoms helse, delvis som en følge av at SBU hadde påpekt mangel på kunnskap om forebygging av psykisk uhelse hos barn og ungdom (11).

SBU har i flere år publisert metodevurderinger om ulike odontologiske emner. I rapportene om tanntap og rotfylling påpektes store kunnskapshull. SBU og Vetenskapsrådet har anmodet alle de odontologiske fakulteter om å samordne seg for å fylle disse behov for mer kunnskap.

Bruk av innsikten om manglende dokumentasjon som *prioriteringsunderlag*, har som nevnt vært atskillig vanskeligere å få iverksatt og vil kreve større engasjement fra ledere i helsesektoren. Foreligger det usikkerhet om

nytten av en metode, enten det gjelder diagnostikk, behandling eller pleie, må det en bredere utredning til før det kan tas en beslutning om å fjerne den fra rutinemessig bruk. Det kan være spørsmål om det finnes alternative metoder som kan brukes, om å inkludere alle relevante kliniske erfaringer osv. Dette har også vist seg å være erfaringer fra NICE's arbeid med utfasing av metoder (12).

SBU ser behov for et forum der helsetjenestens ledere og klinikere i fellesskap kan diskutere utfasing av metoder uten dokumentert effekt. Det er interessant at NR i Norge som ble etablert i 2007, har hatt flere slike saker til diskusjon. I dette rådet sitter ansvarshavende ledere i helsetjenesten sammen med ledere fra forvaltning og brukerorganisasjoner (13)

Dialog med industri

Historisk sett har den farmasøytiske industriens kliniske forskning fokusert på resultatmål som tilfredsstilte de regulatoriske myndigheter (som gir markedsføringstillatelse), med forventning om at en positiv refusjon vil følge deretter.

I de senere år har imidlertid HTA organisasjoner i mange land fått i oppgave å gi råd om *refusjoner* (NICE – UK, PBAC – Australia, CADT – Canada, CMS – USA), og dermed er industrien stilt overfor andre krav til dokumentasjon enn de rent regulatoriske. Et paradoks er at de mange omfattende og kostbare kliniske studier som publiseres hvert år, ofte ikke er tilstrekkelig relevante. HTA organisasjonene konkluderer ofte med at mer kunnskap er nødvendig for at samfunnet skal føle seg trygg på at det gitte legemiddel er effektivt, uten bivirkninger og at kostnadene ved behandlingen står i et rimelig forhold til nytten.

Dette har ført til flere initiativ til dialog mellom HTA, regulatoriske myndigheter og industri for i forkant å identifisere de viktigste behov for kunnskap som reises av HTA organisasjoner og refusjonsmyndigheter (14).

GPC² er et globalt prosjekt som har som målsetting å identifisere kunnskapshull i foreliggende dokumentasjon, og formidle disse til de aktuelle industrimiljøer. GPC har valgt som pilot å lage en samlet anbefaling av forskningsbehov for studier av medikamenter mot Alzheimers sykdom. For å identifisere kunnskapshull i pågående så vel som planlagt forskning, ble det for perioden 1996-2011 innhentet informasjon fra regulatoriske myndigheter, HTA institusjoner, offentlige og private refusjonsansvarlige myndigheter, databaser over kliniske studier, kliniske retningslinjer og pasientorganisasjoner.

2 GPC = Green Park Collaboration, etter stedet for oppstartsmøtet i London

Noen av de viktigste og omforente kunnskapshull man identifiserte var manglende sammenligning med eksisterende behandling, for kort oppfølgingstid på studiene og manglende kunnskap om ulike stadier av sykdommen.

Prosjektets målsetning er å utarbeide en samlet veileder («Evidence guidance») for kliniske studier ved Alzheimer som ivaretar noen omforente kunnskapsbehov fra HTA organisasjoner, klinikere og pasienter. Det gjenstår å se hvordan dette initiativet vil gå videre, men foreløpig er det stor interesse internasjonalt, også fra industrien. Eksempler på kunnskapshull fra behandlingsstudier av én sykdom kan sannsynligvis vise seg å ha en generell nytte for fremtidig klinisk forskning.

Hvordan kan informasjon om kunnskapshull tas videre i Norge?

Kunnskapssenterets systematiske oversikter og informasjon om forskningsbehov har en kvalitet og grundighet som tidligere analyser og anbefalinger til Norges forskningsråd ikke alltid har hatt. Oppfølging av identifiserte kunnskapshull og hva som bør prioriteres, er en utfordring for ulike aktører både nasjonalt og internasjonalt.

Norges forskningsråd spiller i likhet med Kunnskapssenteret en viktig rolle i avdekking av kunnskapshull og forskningsbehov. Mens Kunnskapssenterets vurderinger er basert på systematiske gjennomganger av publisert dokumentasjon, er Forskningsrådets rådgivning i større grad forankret i «input» fra ulike kilder og i et mindre presist, men et bredere og kanskje mer helhetlig informasjonsgrunnlag. Kunnskapssenteret og Forskningsrådet i samspill vil gi solide anbefalinger om forskningsbehov.

Samarbeidet er imidlertid relativt svakt etablert i forhold til mulighetene som finnes. Forskningsrådet har de siste årene høstet positive erfaringer fra ulike former for samarbeid med Kunnskapssenteret som kan angi retning for et videre og tettere samspill:

- Kunnskapssenterets årlige rapporter om kunnskapshull inngikk i grunnlagsmaterialet for arbeidet med nye programplaner for noen av Forskningsrådets helseprogrammer. Utfordringen var å løfte Kunnskapssenterets relativt detaljerte anbefalinger innenfor smalere fagområder til et mer generelt nivå tilpasset en bredere programsatsing.
- For ti år siden arrangerte Forskningsrådet en rekke konsensuskonferanser som bidrag til vurdering av medisinske tiltak. Av ulike årsaker ble dette programmet avvirket. En svakhet var at det forskningsmessige grunnlaget som konferansene skulle baseres på, ikke alltid holdt nødvendig høy kvalitet. Da Forskningsrådet igjen arrangerte en konsensuskonferanse i 2011, bidro Kunnskapssenteret til det kunnskapsmessige

fundamentet – og til avdekking av kunnskapshullene innenfor dette temaet. Det kan være gode grunner til å revitalisere konsensuskonferansene som virkemiddel, og da med Kunnskapssenterets systematiske oversikter som en viktig del av det vitenskapelige grunnlaget.

- En modell for samarbeid er som nevnt ovenfor utviklet gjennom Forskningsrådets program *Offentlige initierte kliniske studier på kreftområdet*. Programmet følger opp råd fra Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering. Rådene er basert på innspill fra brukerne og finansierer kliniske studier der det offentlige (forvaltningen, helsetjenesten) og andre aktører (f eks pasientorganisasjoner) ser behov for kunnskap. Målet er å understøtte prioriteringsbeslutninger med ny kunnskap om effekt. Såkalte «Comparative Effectiveness Research» (CER)-studier er inkludert her. Formålet med CER er ut fra sammenligning av aktuelle tiltak, å gi klinikere og pasienter kunnskap om behandlingseffekter generelt og om beste tilpasning til den enkelte pasient spesielt – «riktig behandling til riktig pasient til riktig tid».
- En av Forskningsrådets tre hovedoppgaver er rådgivning, både faglig og forskningspolitisk. Forskningsprogrammene vil bidra med faglig rådgivning gjennom rapporter om kunnskapsstatus innenfor programmets ulike tematiske deler. Et tettere samarbeid med Kunnskapssenteret her, ville styrke dette arbeidet.

Diskusjon

Både SBU og Kunnskapssenteret får oppdrag fra hele helsetjenesten på problemstillinger som skal gi grunnlag for beslutninger i tjenesten. Når SBU eller Kunnskapssenteret konkluderer med at det ikke finnes pålitelig forskning for å støtte beslutningstagere, betyr det at grunnlaget for mange beslutninger i helsetjenesten har til dels betydelige begrensninger.

Beslutningstagere må ofte bestemme noe, selv uten godt grunnlag. Det kan føre til unødig bruk av ressurser, mangelfull eller feil behandling.

Når metodevurderings sentre identifiserer områder der det i utgangspunktet både finnes beslutningsbehov og manglende kunnskapsgrunnlag for beslutninger, er det derfor viktig å følge opp resultatene ved prioritering av forskning.

Også ved andre systematiske prosesser, som for eksempel utforming av retningslinjer vil områder der det er kunnskapshull bli tydelige, foruten at pasienter, helsepersonell og beslutningstakere garantert sitter på mye nyttig informasjon (2).

Men det finnes i dag (i Norge) ingen samkjøring av disse prosessene eller en enhetlig oversikt over forskningsbehov på problemstillinger som er viktige for beslutningstagere i norsk helsetjeneste.

Noen land har startet å samle og systematisere denne informasjonen, som arbeidet med DUET databasen i UK og SBU's database i Sverige. Dette er vesentlig for å få praksisnær klinisk forskning og helsetjenesteforskning som beslutningstakere trenger.

På samme måte som metodevurderinger bør være «etterspurte» ved at noen skal bruke resultatene, bør også informasjon om forskningsbehov benyttes i strategiske vurderinger av mottagere. Norge har mange potensielle brukere som prioriterer forskning (Forskningsrådet, RHF, universitetene, departementene), eller som utnytter kunnskap til prioritering i helsevesenet (RHF, departementene, NR).

Det kan også være interessant å følge i hvilken grad industrien er en reell mottager av rådene som gis fra lignende initiativ. Innovasjon i helsevesenet har vært i fokus i Norge. Innovasjon er viktig for utvikling av helsetjenester, men har i større grad vært drevet av kommersielle muligheter enn av helsetjenestens behov. Metodevurderinger kan identifisere kunnskapsbehov i helsetjenesten som også er relevante for ny innovasjon, i tillegg til forskning.

Det er mange faktorer som spiller inn når – og om – informasjon om forskningsbehov skal følges opp, som budsjettammer, betydning for folkehelsen og forskningsmessige styrker og svakheter. Informasjonen kan få større tyngde når flere aktører samordner sin rådgivning. I Norge kan kanskje Nasjonal samarbeidsgruppe for medisinsk og helsefaglig forskning (NSG) være et egnet forum for samspill om forskningsbehov, som en utvidelse av NSGs arbeid med identifisering av nasjonale satsingsområder.

Litteratur

1. Banta HD, Luce BR. *Health Care Technology and Its Assessment: An International Perspective*. Oxford: Oxford University Press; 1993.
2. Chalmers I. Well informed uncertainties about the effects of treatments: How should clinicians and patients respond? *BMJ* 2004; 328: 475-476.
3. Brown P, Brunnhuber K, Chalkidou K et al. How to formulate research recommendations *BMJ* 2006; 333: 804-806
4. HTA Initiative #24, 2006: *Using HTA to Identify Research Gaps: A pilot Study*.
5. www.hta.ac.uk
6. www.nice.org.uk/research
7. Norderhaug IN, Lindahl AK, Mørland B, Jamtvedt G. *Informasjon om forskningsbehov fra Kunnskapscenterets systematiske oversikter i 2010*. Notat mai 2011. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.

8. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten. www.kvalitetogprioritering.no
9. www.kunnskapscenteret.no
10. SBU. Vetenskapliga kunskapsluckor, databas. www.sbu.se
11. SBU. Program för att förebygga psykisk ohälsa hos barn. Stockholm: SBU, Rapport nr 202, 2010.
12. Hughes DA, Ferner RE. New drugs for old: disinvestment and NICE *BMJ* 2010; 340: c572.
13. Mørland B. Unyttige metoder må fjernes *Tidsskr Nor Lægeforen* 2010; 130: 1256-7
14. Frønsdal K, Pichler F, Mardhani-Bayne L JA et al. Interaction initiatives between regulatory, HTA and coverage bodies and industry (submitted *Int J Technol Assess Health Care*).

Berit Mørland
berit.morland@kunnskapscenteret.no
Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten
Postboks 7004 St. Olavs plass
0130 Oslo

Signe Bang
sba@forskningsradet.no
Norges forskningsråd
Postboks 2700 St. Hanshaugen
0131 Oslo

Måns Rosén
rosen@sbu.se
Statens Beredning för medicinsk utvärdering (SBU)
Olof Palmes Gata 17
Box 3657
103 59 Stockholm
Sverige