

## Bilaga 2. Granskningsmall

---

### Granskningsmallar och checklistor för bedömning av studier

#### Kommentar till generella granskningsmallar som stöd för bedömning av studiernas metodologiska kvalitet

Granskning av studiernas metodologiska kvalitet har gjorts med hjälp av granskningsmallar som utarbetats i samarbete med professor Olof Nyren vid Karolinska Institutet.

Syftet med mallarna/checklistorna är att minska risken för inter- och intrabedömarvariation. Granskning av studiernas metodologiska kvalitet med hjälp av mallarna underlättar även vid den sammanfattande bedömningen av den övergripande kvaliteten på inkluderade studier.

Mallarna är specifika för olika typer av studiedesign.

#### Granskning av hälsoekonomiska studier

Kvalitetsbedömningen görs med hjälp av SBU:s checklista för hälsoekonomiska studier, som bygger på Drummond och medarbetare 1997<sup>1</sup> (se nedan).

Hög kvalitet	Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller minst 80 procent av övriga kriterier
Acceptabel kvalitet	Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller 50–80 procent av övriga kriterier
Ej acceptabel kvalitet	Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller mindre än 50 procent av övriga kriterier

---

<sup>1</sup> Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Second edition. Oxford Medical Publications. Oxford; 1997.

# Granskningsmall

First author: .....

Title: .....

Journal: .....

Year: .....

Volume: .....

Issue: .....

First page: .....

Last Page: .....

## 1. Type of study

- RCT → Section A
- Controlled trial without randomization → Section B
- Observational cohort study → Section B
- Case-control study → Section C
- Cross-sectional study (exposure and outcome measured simultaneously) → Section C
- Case series
- Case report
- Ecological study
- Other: .....

## 2. Type of report

- Full paper in peer reviewed journal
- Full paper in book or other type of report
- Abbreviated paper in meeting proceedings or similar publication
- Abstract only
- Other: .....

## 3. Language

- English
- Scandinavian
- German
- French
- Other: .....

## Section A (randomized clinical trial)

### External validity

Short form answer:

- Clear external validity (0)
- Probable external validity (1)
- Uncertain external validity (3)
- External validity cannot be assessed (5)

**If uncertain, answer questions under Item 1.  
Otherwise go to Internal validity (after Item 1)**

#### 1. Accrual of study subjects

- a. Eligibility/inclusion criteria clearly stated (eg, if trial of treatment of a specified disease, is the definition acceptable)?
  - Yes = 0
  - No = 2
- b. Consecutive eligible subjects?
  - Yes = 0
  - No = 1
  - Not stated = 1
- c. Numbers and reasons for non-participation given?
  - Yes = 0
  - No = 2
- d. Exclusion criteria clearly stated and acceptable?
  - Yes = 0
  - No = 2
- e. Are numbers of excluded persons given by reason (as prescribed in the CONSORT statement)?
  - Yes = 0
  - No = 2

#### Total sum of section 1

0 = Clear external validity

1 = Probable external validity

2–3 = Uncertain external validity

≥4 = External validity cannot be assessed

## Internal validity

Short form answer:

- Excellent internal validity (0)
- Good internal validity (1)
- Acceptable internal validity (2)
- Uncertain internal validity (4)
- Uninformative due to flawed internal validity (10)

**If uncertain, answer questions under Items 2–9.  
Otherwise go to Precision (after Item 9)**

### 2. Treatment/exposure assignment

- a. Were details about randomization procedure given?
  - Yes = 0
  - No = 1
- b. Could the randomization be manipulated?
  - Yes (eg, tossing of coin or throwing of dice) = 1
  - No (eg, opaque envelopes, computer-generated list kept by others than investigators) = 0
- c. Did randomization lead to unpredictable treatment assignment?
  - Yes = 0
  - No, treatment could potentially be deduced in some or all = 2
- d. Were there exclusions/withdrawals after randomization?
  - Yes = 2
  - No = 0

### 3. Comparability of groups

- a. Was there an account of the comparability of groups with regard to all conceivable factors that might affect the outcome?
  - Yes = 0
  - No = 1
- b. Were there any important differences?
  - Yes = 2
  - No = 0
  - No data given = 0 (already scored under 3a)

- c. Were any attempts in the analysis phase to adjust for imbalances between treatment arms with regard to important determinants for the outcome (eg, through multi-variate modelling)?
- Not needed (no important imbalances) = 0
  - Yes = -1 (subtract 1 if you scored 2 under 3b)
  - No, despite a need = 1

#### 4. Blinding

- a. Were there any attempts to blind the patients/investigators to treatment allocation?
- No (open study) = 2
  - Only study subjects were blinded (single-blind) = 1
  - Blinding only of investigators who evaluated the outcome ("blind observer") = 0
  - Double-blind = 0
  - Triple-blind (breaking of the code first after completion of all analyses) = 0
- b. Was there any reason to believe that the blinding had failed (eg, due to characteristic side-effects of active treatment or dissimilarities of active and reference tablets)?
- Yes = 1
  - No = 0
- c. Was the blinding tested (eg, through asking the subjects at the end of the study what they believed they had received)?
- Yes = 0
  - No = 0

#### 5. Compliance

- a. Was there any account of the completeness of treatment/compliance?
- Yes = 0
  - No = 2
- b. Was the completeness acceptable (>80% of the subjects receiving >80% of the prescribed treatment)?
- Yes = 0
  - No = 3
  - Completeness/compliance data not given = 0 (scored under 5a)

## 6. Drop-outs/losses to follow-up

- a. Was there an account of the numbers of subjects who dropped out (and the reasons for dropping out)?
- Yes = 0
  - No = 3
- b. What was the drop-out rate?
- <10% = 0
  - 10–19% = 2
  - 20–29% = 3
  - ≥30% → study is deemed uninformative, excluded
  - Drop-out rate not stated = 0 (scored under 6a)

## 7. Evaluation of outcome

- a. Was there an acceptable definition of the outcome?
- Yes = 0
  - No = 3
- b. Was the outcome clinically relevant?
- Yes = 0
  - Of questionable relevance = 2
  - Irrelevant → study is deemed uninformative, excluded
- c. Was the reporter of the outcome (eg, the investigator, the study subject) unaware of the treatment given?
- Yes = 0
  - No = 2
- d. Are there reasons to believe that there might have been misclassification of the outcome (eg, due to retrospective reporting over too long periods)?
- Yes = 1
  - No = 0

## 8. Evaluation of side-effects

- a. Was there acceptable reporting of side effects?
- Yes, with open-ended questions = 0
  - Yes, with fixed response alternatives = 0
  - Yes, response alternatives not stated = 0
  - No = 3

## 9. Analysis

- a. Was the main outcome variable defined in advance and was the conclusion of the study based on the analysis of this variable?
- Yes = 0
  - No (or not mentioned in the report) = 2
- b. Was there a prior hypothesis?
- Yes = 0
  - No (or not mentioned in the report) = 1
- c. Were the secondary variables defined in advance?
- Yes = 0
  - No (or not mentioned in the report) = 1
  - Not applicable, there was no secondary outcome variable = 0
- d. Were all randomized subjects included in the analysis and retained in the treatment arm to which they were initially allocated (“intention-to-treat analysis”)?
- Yes = 0
  - No = 4

### Total sum of Items 2–9 (internal validity)

0–1 = Excellent internal validity

2–4 = Good internal validity

5–7 = Acceptable internal validity

8–10 = Uncertain internal validity

≥10 = Uninformative due to flawed internal validity

## Precision

Short form answer:

- Premeditated and sufficient study size (0)
- Sample size of uncertain adequacy (2)
- Probably underpowered study (4)

**If uncertain, answer questions under Items 10–11**

## 10. Smallest clinically relevant effect

- a. Was the smallest clinically relevant effect defined?
- Yes = 0
  - No = 1

- b. Was the stated smallest clinically relevant effect reasonable?
- Yes = 0
  - No = 1
  - Not defined = 0 (scored under 10a)

### 11. Study power

- a. Were the deliberations behind the sample size decision clearly described?
- Yes = 0
  - No = 2
- b. What was the power to detect a reasonably-sized smallest clinically relevant effect?
- Not stated because there was a strong and statistically significant effect = 0
  - $\geq 90\%$  = 0
  - 80–89% = 1
  - 70–79% = 2
  - $< 70\%$  = 3
  - Not stated despite a non-significant finding = 4

#### Total sum of Items 10–11 (precision)

0–1 = Premeditated and sufficient study size

2–3 = Sample size of uncertain adequacy

$\geq 4$  = Probably underpowered study



## Checklista för bedömning av hälsoekonomiska studiers kvalitet/bevisvärde

Baserad på Drummonds checklista<sup>1</sup> (fråga 1–10) med komplettering för modellstudier (fråga 11) samt en generell fråga om jäv (fråga 12)

Svarsalternativ: ”Ja”, ”Nej”, ”Ej tillämpligt” (det sistnämnda för att inte utesluta i övrigt bra studier men med ett visat begränsat perspektiv, t ex enbart sjukvårdshuvudmannens, enbart patientens). Observera att ”ej tillämpligt” aldrig kan avse punkterna 1a–b och något av 3a–c.

<b>1. Föreligger en relevant frågeställning som också kan besvaras?</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpligt</b>
a) Studeras både kostnader och effekter? (JA är obligatoriskt; vid NEJ = exkluderas)			
b) Studeras alternativ(a) behandling(ar), inklusive placebo? (JA är obligatoriskt; vid NEJ = exkluderas)			
c) Anges det med vilket perspektiv som studien har genomförts?			
<b>2. Föreligger en utförlig beskrivning av behandlingsalternativ?</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpligt</b>
a) Har alla viktiga alternativ tagits med?			
b) Har nollalternativet beaktats?			
<b>3. Hur har behandlingsalternativens effekter dokumenterats?</b> (JA för ett alternativ är obligatoriskt, annars exkluderas)	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpligt</b>
a) RCT?			
b) CCT?			
c) Observationsstudie, med redovisad diskussion om eventuell bias?			

*Checklistan fortsätter på nästa sida*

<sup>1</sup> Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Second edition. Oxford Medical Publications. Oxford; 1997.

*Checklista för bedömning av hälsoekonomiska studiers kvalitet/  
bevisvärde, fortsättning*

<b>4. Har alla väsentliga och relevanta kostnader och effekter för samtliga alternativ identifierats?</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpbar</b>
a) Har alla relevanta perspektiv beaktats?			
b) Har såväl rörliga som fasta kostnader beaktats?			
<b>5. Har kostnader och effekter kvantifierats på ett relevant sätt i rimliga fysiska enheter?</b>			
<b>6. Har kostnader och effekter värderats på ett trovärdigt sätt?</b>			
<b>7. Diskontering? (om tillämpligt dvs &gt;1 års uppföljning)</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpbar</b>
a) Har kostnader diskonterats?			
b) Har effekter diskonterats?			
c) Är diskonteringsräntan rimlig?			
<b>8. Har en marginell ("inkrementell") analys gjorts av kostnader och effekter?</b>			
<b>9. Har känslighetsanalys gjorts?</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpbar</b>
a) Har lämpliga statistiska analyser utförts, med visad/ej visad statistisk skillnad?			
b) Är spridningen för variabelvärdena rimlig?			
c) Är det visat om studiens resultat är känsliga för varierande variabelvärden?			
d) Har patientföljsamhet (compliance) ingått i känslighetsanalysen?			

*Checklistan fortsätter på nästa sida*

Checklista för bedömning av hälsoekonomiska studiers kvalitet/  
bevisvärde, fortsättning

<b>10. Har presentationen och diskussionen av studiens resultat inkluderat alla väsentliga aspekter för beslutsfattarna?</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpbar</b>
a) Tydligt uttryckta slutsatser?			
b) Jämförs resultaten med andra studiers resultat?			
c) Diskuteras om resultaten är generaliserbara?			
d) Har studien beaktat även andra väsentliga förhållanden med avseende på beslutssituationen (t ex etiska frågeställningar)?			
e) Diskuteras möjligheter till praktiskt genomförande (t ex i form av en konsekvensanalys)?			
f) Förs i studien resonemang om alternativkostnader?			
<b>11. Modellstudie: Om modellstudien använder tidscykler (t ex Markov-modeller):</b>	<b>Ja</b>	<b>Nej</b>	<b>Ej tillämpbar</b>
a) Är dessa cykler tydligt beskrivna?			
b) Är de motiverade?			
<b>12. Jävsproblem? Är författarna oberoende av finansiärer eller andra intressenter?</b>			

## Anmärkningar:

Den hälsoekonomiska analysen baseras på medicinska data. Den samlade bedömningen av den hälsoekonomiska studien och den medicinska studie som den ekonomiska studien bygger på, kan aldrig tillmätas högre kvalitet än vad den medicinska motiverar. För modellstudier gäller dessutom att uppföljningstiden enligt modellen måste vara rimlig i förhållande till föreliggande klinisk studie (jämför 6 månaders klinisk uppföljningstid tillämpad för en modellstudie över 10 år).

I övrigt gäller följande:

- Absoluta krav: För frågorna 1a–b samt ett av alternativen 3a–c är ett ”JA” obligatoriskt för godkännande, annars exkluderas studien.
- En studie kan anses ha högre bevisvärde ju fler av övriga frågor (utöver 1a–b och ett av alternativen 3a–c) som kan besvaras med ”JA”. Bedömningen av en ekonomisk studies bevisvärde kan inte anges med matematisk exakthet, men följande förslag kan anses vara en rimlig indelning för att uttrycka studiens kvalitet:
  - a) Minst 80 procent av tillämpliga frågor besvaras med ”ja” = **hög kvalitet**
  - b) 50–80 procent av tillämpliga frågor besvaras med ”ja” = **acceptabel kvalitet**
  - c) Mindre än 50 procent av tillämpliga frågor besvaras med ”ja” = **ej acceptabel kvalitet, exkluderas**.
- Den ekonomiska studien ska ha acceptabel eller hög kvalitet för att inkluderas. Endast den medicinska originalstudien graderas enligt bevisvärde, dvs med lågt, medelhögt respektive högt bevisvärde. En ekonomisk studie med bedömd acceptabel kvalitet får då samma bevisvärde som den medicinska originalstudien vid en totalbedömning.

Slutsatser om evidens för det ekonomiska resultatet kan då baseras på samma kriterier som de kliniska studierna dvs två RCT av högt bevisvärde med tillagd ekonomisk analys av bedömd tillräcklig kvalitet = Starkt vetenskapligt stöd; Evidensstyrka 1.

En RCT av högt bevisvärde + flera av medelhögt bevisvärde = Måttligt starkt vetenskapligt stöd; Evidensstyrka 2.

Ett flertal studier av medelhögt bevisvärde = Begränsat vetenskapligt stöd; Evidensstyrka 3.

Studier av lägre bevisvärde än enligt ovan = Otillräckligt vetenskapligt stöd.

- För modellstudier gäller följande vid evidensgradering: En RCT med högt bevisvärde och inkluderad ekonomisk analys, samt en eller flera modellstudier av bedömd hög kvalitet med samma resultat som RCT:n = Begränsat vetenskapligt stöd; Evidensstyrka 3. En eller flera modellstudier med hög kvalitet kan således utgöra komplement vid evidensgraderingen om endast en klinisk studie av högt bevisvärde föreligger (endast en RCT av högt bevisvärde räcker inte för Evidensstyrka 3). Enbart modellstudier, oavsett bedömd kvalitet, utgör inte tillräcklig grund för att ange vetenskaplig styrka; således ingen evidens.
- Vid sammanställning av ekonomiska analyser redovisas de på kliniska studier baserade analyserna i en tabell, de på modellstudier i en annan tabell.