

# Supplerende beskrivelse af Medicinrådets databehandling og analyse ved udarbejdelse af behandlingsvejledninger

## 1. Databehandling og analyse

To personer fra Medicinrådet vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinrådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinrådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt.

### 1.1 Komparativ analyse

Medicinrådet vil udføre en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie vil analysepopulationen (f.eks. intention-to-treat (ITT) eller per-protocol (PP)) og den anvendte statistiske metode blive angivet. Hvis muligt vil Medicinrådet angive resultaterne for ITT-populationen. Medicinrådet vil begrunde, hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål.

### 1.2 Manglende data

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, vil Medicinrådet ikke forsøge at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Dette vil sige, at alle analyser udelukkende vil basere sig på tilgængelige data på individniveau. Manglende aggregerede data (antal hændelser, standardafvigelse eller standardfejl) på studieniveau vil om muligt blive beregnet som følger:

- antal hændelser baseret på procentandele
- standardafvigelse baseret på 'Standard error of the mean', p-værdi eller konfidensintervaller
- standardfejl baseret på konfidensintervaller eller p-værdi

### 1.3 Statistiske analyser af dikotome og kontinuerlige effektmål

For dikotome effektmål vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (relativ risiko eller hazard ratio). Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et af Medicinrådet antaget niveau af hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle statistiske synteser basere sig på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvender Medicinrådet medianen af de observerede standardafvigelser for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

#### 1.4 Statistisk analyse ved flere sammenlignende studier

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinrådet foretage en statistisk analyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil Medicinrådet foretage netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk, hvor mindst én sammenligning belyses med både direkte og indirekte evidens, eller hvor netværket består af mindst fire alternativer. Hvis Medicinrådet vurderer, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlige at gennemføre, vil den tilgængelige evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder), i det omfang Medicinrådet vurderer det metodemæssigt forsvarligt.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på metoder med udgangspunkt i grafteori som beskrevet af Rücker [1]. Medicinrådet gennemfører alle netværksmetaanalyser i R version 3.5.1 [2] ved brug af pakken netmeta [3]. Medicinrådet vil for hver enkelt analyse foretage en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixed effects-model. Hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random effects-modeller. For hvert effektmål vil Medicinrådet rangere de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give bedre resultater end de øvrige alternativer for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på de såkaldte P-scores [4]. De fremkomne rangeringer vil blive tolket med varsomhed under hensyntagen til estimeret på effekt og vurderingen af evidensens kvalitet.

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er metodisk forsvarligt at udarbejde en statistisk syntese (herunder netværksmetaanalyser), vil Medicinrådet sammenligne data narrativt.

#### 1.5 Referencer

1. Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods*. 2012;3(4):312–24.
2. R Core Team. A language and environment for statistical computing. [internet]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.r-project.org/>
3. Rücker G, Krahn U, König J, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: Network Meta-Analysis using Frequentist Methods. R package version 1.1-0. [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://cran.r-project.org/package=netmeta>
4. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:58.