

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av):

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Norsk slagorganisasjon, spesialforening i Legeforeningen, tverrfaglig sammensatt.

Navn på kontaktperson:

Anne Hege Aamodt

Telefonnummer:

95867270

E-postadresse:

a.h.aamodt@medisin.uio.no

Dato og sted:

Rikshospitalet 17 Januar 2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

PFO lukning ved kryptogent slag, rask nasjonal metodevurdering basert på BMJ Rapid Recommendations

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

PFO lukning har så langt – gitt manglende tilstrekkelig dokumentasjon om effekt og sikkerhet – kun sporadisk vært tatt bruk og er heller ikke anbefalt i nasjonale eller internasjonale retningslinjer. Eksisterende behandling er platehemming med antikoagulasjon som et alternativ, med manglende dokumentasjon fra kliniske studier. PFO lukning gir kurativ effekt mht risiko for nye hjerneslag, utløst av venøse tromber. Dersom PFO lukning - gjennom nye studier som skissert under - dokumenterer god effekt og sikkerhet samt kostnadseffektivitet og anvendbarhet for norske forhold vil metoden langt trolig langt på vei erstatte eksisterende dagens tilbud.

- | 4. Hva gjelder forslaget? | Ja | Nei |
|---|-------------------------------------|--------------------------|
| En helt ny og innovativ metode? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En sammenligning mellom flere metoder? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Er metoden relevant for utfasing? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Nei.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Legemiddel | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket* | <input checked="" type="checkbox"/> |

*Hvis metoden er CE-merket: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

Flere tilgjengelige «devices» er utprøvet i de nye randomiserte studiene, som for eksempel «AMPLATZER TM PFO Occluder» og «GORE® CARDIOFORM Septal Occluder». CE 0086.

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som <u>ikke</u> CE-merket | <input type="checkbox"/> |
| Prosedyre | <input type="checkbox"/> |
| Screening | <input type="checkbox"/> |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | <input type="checkbox"/> |

Annet (beskriv)



PFO-lukning utføres kun på 2 sykehus i Norge; Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet og Universitetssykehuset Haukeland.

6. Metodens bruksområde:

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Utredning og diagnostikk | <input type="checkbox"/> |
| Behandling | <input type="checkbox"/> |
| Rehabilitering | <input type="checkbox"/> |
| Spesialisthelsetjenesten | <input type="checkbox"/> |
| Primærhelsetjenesten | <input type="checkbox"/> |

Forebygging av nye hjerneslag som beskrevet over

- | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 7. Finansieringsansvar | Ja | Nei |
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Vi er usikre på om finansieringsansvar foreligger i dag, før den nye dokumentasjonen foreligger gjennom aktuelle metodevurdering.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?

PFO-lukning anbefales ikke i utdaterte nasjonale retningslinjer, som utdypet under.

I den nye retningslinjen fra Helsedirektoratet publisert i desember 2017 er følgende omtalt, som synes å representere originale anbefalinger fra 2010, og som ikke er oppdatert siden, med bruk av det gamle graderingsystemet SIGN (nå erstattet av GRADE for nye anbefalinger): Antitrombotisk behandling ved hjerneinfarkt/TIA og strukturell hjertesykdom som PFO, biologiske klaffepoteser, aorta- eller mitralklaffefeil

Ved hjerneinfarkt/TIA og samtidig:

- PFO (Patent foramen ovale), SIGN: C3,
- biologiske klaffepoteser SIGN: D4,
- aortaklaffefeil SIGN: C3,
- mitralklaffefeil (inkludert mitralprolaps) SIGN: C3,
- uten atrieflimmer SIGN: C3,

bør pasienten behandles med klopidogrel eller kombinasjonen ASA/dipyridamol framfor antikoagulasjon.

Pasienter med hjerneinfarkt/TIA som har mitralklaffefeil kombinert med dilaterte atrier eller trombemasser i atriene, bør vurderes for antikoagulasjonsbehandling. SIGN: C3

9.

- | | | |
|---|-------------------------------------|--------------------------|
| 10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? | Ja | Nei |
| | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Involverer gjennomlysning, som representerer minimal stråling for pasienten, akseptabel dose for intervensjons-personale

11. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?)

Pasienter med hjerneslag, som behandles av spesialister innen nevrologi, kardiologi, radiologi, indremedisin og andre tilhørende spesialiteter.

12. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input checked="" type="checkbox"/>
Etiske	<input type="checkbox"/>
Juridiske	<input type="checkbox"/>

13. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

Problemstillinger knytter seg til behandlingsvalg, enten PFO-lukning + platehemmer, platehemmer alene eller antikoagulasjon (Warfarin eller DOAK).

BMJ Rapid Recommendations panelet har – gjennom forslag fra spesielt pasienter og klinikere i panelet - laget 3 PICO spørsmål, basert på kombinasjoner av intervensjoner og komparatorer som følger:

Patients: Patients with cryptogenic stroke and PFO

Intervention: PFO-closure + antiplatelet therapy (all devices used in trials)

Comparators: Antiplatelet therapy or anticoagulation

Outcomes: Ischaemic stroke, Death Major bleeding, Persistent atrial fibrillation or Flutter, Transient or paroxysmal atrial fibrillation, Device or procedure related adverse events, Pulmonary embolism, Transient ischaemic attack, Systemic embolism

14. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Det foreligger nå ny viktig kunnskap som fordrer metodevurdering i Norge. 3 godt utførte randomiserte kontrollerte studier ble publisert i NEJM September 2017 og ble umiddelbart oppfattet som praksisendrende for pasienter med kryptogent hjerneslag.

BMJ Rapid Recommendations gruppen har – basert på sin systematiske oversikt – konkludert med en klinisk viktig forskjell i hjerneslag i favør av PFO-lukning + platehemmer, sammenlignet med platehemmere alene (OR 0.14, 45 færre/ 1000/5 år, moderat kvalitet på dokumentasjonen), med en økt forekomst av atrieflimmer (RR 4.7, 16 flere/100, moderat kvalitet) og prosedyre-relaterte komplikasjoner (36/1000 pasienter). Sammenligninger mellom PFO-lukning og antikoagulasjon gir lav kvalitet på dokumentasjonen for en mulig reduksjon i hjerneslag i favør av PFO-lukning. Sammenligning mellom platehemmere og antikoagulasjon gir tilsvarende lav kvalitet på dokumentasjonen.

15. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Hjerneslag er den vanligste årsaken til invaliditet i den voksne befolkning, den 4. vanligste dødsårsaken blant kvinner og den 5. vanligste dødsårsaken blant menn i Norge.

Forventet effekt

Basert på systematisk oversikt og nettverks meta-analyse utført av BMJ Rapid Recs gruppen har PFO lukning dokumentert en samlet gevinst sammenlignet med platehemmere som har resultert i en sterk anbefaling, iht GRADE systemet og standarder for troverdige retn.linjer.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

PFO lukning gir økt risiko for atrieflimmer og prosedyrerelaterte komplikasjoner..

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

12000 pasienter rammes av hjerneslag i Norge per år, hvorav 85 % hjerneinfarkt. Om lag 30% av disse er kryptogene hjerneinfarkt. PFO forekommer hos om lag 25 % av befolkningen og er enda vanligere ved kryptogene hjerneinfarkt, spesielt hos de <50 år. Imidlertid er et sentralt spørsmål hvilken populasjon med kryptogent slag og PFO den nye kunnskapen er overførbart til.

Studiene gjennomførte lukning kun hos en subgruppe av kryptogene slagpasienter med PFO, de i yngre alder med moderate-til store interatriale shunter og/eller atrie-septum aneurisme. BMJ Rapid Recommendations gruppen har endt opp med anbefalinger som ikke skiller mellom shunt-størrelse, pga usikre subgruppe-effekter. Anbefalingene vil gjelde yngre pasienter (<60 år) i mangel av kunnskapsgrunnlag for eldre. Man kan derfor anta at 300-400 slagpasienter årlig vil være aktuelle for denne prosedyren, men dette vil være et sentralt spørsmål for den nasjonale metodevurderingen å utrede.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Av de 12000 hjerneslag i Norge hvert år er ¼ residiv-slag. Minst 3000 hjerneinfarkt i Norge er kryptogene. Gevinsten for pasientene og helsetjenesten vil være i form av unngåtte hjerneslag, med de ulemper og kostnader dette ellers ville generert. I tillegg til kunnskapsgrunnlaget fremkommet i den systematiske oversikten i BMJ Rapid Recommendations, viser andre ferske meta-analyser av de nye PFO-lukningsstudier at slagrisiko ble redusert med 58% i gruppen som ble behandlet med PFO-lukning versus gruppen som fikk medikamentell behandling.

Gevinsten må veies opp mot innføring av PFO-lukning som ny teknologi, med de kostnader og organisatoriske konsekvenser det medfører.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Ja. Siden Helsedirektoratet benytter MAGICapp har de nå en spesielt god mulighet til å dynamisk oppdatering av nylig publisert retningslinje for hjerneslag.

16. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

Sentrale referanser for effekt av PFO-lukning:

3 nye randomiserte studier:

1. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. N Engl J Med 2017;14;377(11):1011-1021.
2. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. N Engl J Med 2017; 14;377(11):1022-1032.
3. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. N Engl J Med 2017;377:1033-42.

Systematiske oversikter:

1. BMJ Rapid Recommendations (submitted The BMJ) Mir H, Siemieniuk R, Ge L. et al. Percutaneous closure plus antiplatelet therapy versus antiplatelet or anticoagulation therapy alone in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence.
2. Device Closure Versus Medical Therapy Alone for Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. Shah S, et al. Ann Intern Med 2018

17. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

St. Jude Medical, Gore samt mulig flere leverandører.

18. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring).

Metodene er i bruk i helsetjenesten i mange land, inkludert Norge så vi regner med at de relevante tillatelser er på plass.

19. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Denne bestillingen bes sees i sammenheng med et omforent initiativ fra Norsk Hjerneslag forening og Folkehelseinstituttet (ref områdedirektør Trygve Ottersen og avd.direktør Lene Juvet) og Per Olav Vandvik som leder BMJ Rapid Recommendations (RapidRecs) prosjektet fra MAGIC. Nye metoder har her en anledning til å dra nytte av en BMJ RapidRecs for PFO-lukning som nå er fullført og innsendt for peer-review i The BMJ. Her har en internasjonal gruppe med ledende klinikere, forskere, metode-eksperter og pasient-partnere gjennomført en full systematisk oversikt og Nettverks meta-analyse lenket til utvikling av troverdige anbefalinger for PICO spørsmål rapportert under.

Arbeidet er utført med gjeldende standarder for systematiske oversikter og troverdige retningslinjer, i tråd med det som gjelder for FHI og Helsedirektoratet. Et eksempel kan finnes for TAVI: <http://www.bmj.com/rapid-recommendations>. I dette tilfellet forelå praksis-endrende anbefalinger (flere pasienter med nytte av TAVI) men metodevurdering i Norge er fremdeles ikke sluttført og det er usikkert om praksis er endret i riktig retning.

Målet vil være å basere metodevurderingen på BMJ RapidRecs for PFO lukning, for å unngå duplisering av arbeid og unødvendig tidstap. En kritisk re-vurdering og eventuelt justering av systematisk oversikt vil være opp til FHI sitt personell men forventes å være mindre sannsynlig gitt norske leger med i RapidRecs panelet og enighet på tvers av kontinenter om tolkning av kunnskapsgrunnlaget. Øvrige relevante elementer med kost-nytte, ressursbruk og organisering vil kunne bygges basert på den systematiske oversikten (GRADE evidensprofil med effektestimater for alle pasientviktige utfall), skreddersydd for norsk spesialisthelsetjeneste.

Gjennom et tett samarbeid mellom aktørene mener vi Beslutningsforum kan motta et fullstendig beslutningsgrunnlag innen mai 2018, dvs 8 måneder etter de tre praksisendrende studiene ble publisert i New England Journal of Medicine. Dette som en pilot i et fremtidig samarbeid hvor målet er 5 måneder.

20. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Leder i Norsk slagorganisasjon, professor emeritus Lars Thomassen har vært nasjonal koordinator for en av de gjennomførte studiene.

Mht FHI bemerkes søknad til NFR (Nye Metoder orientert) om "HTA in the Ecosystem" som nettopp tar sikte på å oppnå det som beskrives under "Supplerende relevant informasjon", hvilket kan utgjøre en intellektuell interessekonflikt.

Per Olav Vandvik leder MAGIC som en norsk non-profit stiftelse, inkludert prosjekter som BMJ Rapid Recommendations og «The Evidence Ecosystem project» i samarbeid med en rekke internasjonale partnere, samt FHI og Helsedirektoratet i Norge. Dette kan utgjøre en intellektuell interessekonflikt men uttrykker først og fremst et sterkt ønske om å forbedre eksisterende metoder og prosesser for HTA i Norge, i dette tilfellet.

