

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener 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 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet 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 forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Svein Reidar Kjosavik
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Stavanger universitetssjukehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	svein.kjosavik@sus.no
Dato for innsending av forslag	17.mars 2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Stockholm3 test til diagnostikk av prostatakraft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Stockholm3 testen er en blodprøve som består av PSA, 4 andre proteinmarkører, over 100 genetiske markører (single nukleotide polypeptide changes) samt noen få kliniske opplysninger. Resultatene av disse prøvene og opplysningene vektet i en algoritme som beregner risikoen for at pasienten kan ha prostatakraft. Resultatet ender i ett av følgende svar;

A) Negativ test, risikoscore \leq 3%. Lav risiko for prostatakraft. Ny test anbefalt om 6-10 år,

B) Negativ test, risikoscore 4-10%. Ingen økt risiko for kreft. Ny test anbefalt om 2-4 år,

C) Positiv test. risiko score $>$ 10%. Biopsi anbefalt om prostatavolumet er mindre enn ett angitt volum i kubikkcentimeter for hvert enkelt tilfelle. Er prostata større enn angitt volum anbefales ny test om 2år.

D) Positiv test. Høy risiko for prostatakraft. Utredning med pakkeforløp og biopsi anbefales.

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

Stockholm3 anbefales innført til erstatning for prostata spesifikt antigen (PSA) til seleksjon av pasienter for utredning av mulig prostatakreft fordi det er en test med bedre sensitivitet og spesifisitet enn PSA.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.*

Metodevurderingen må ha fokus på effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske aspekter og etikk. PICO:

P: Prostata kreft / Menn i risiko for sykdommen (hovedsakelig aldersgruppen 50-75år)

I: Stockholm3 test, en blodprøve for analyse av risiko for sykdommen

C: Dagens utrednings rutine basert på Prostata spesifikt antigen (PSA)

O: Sensitivitet (bedret deteksjon av pasienter med behandlings-krevende prostatakreft)
 Spesifisitet (reduert utredning av pasienter uten behandlingskrevende kreft)
 Helseøkonomi (kost nytte verdi i forhold til dagens praksis)

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

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

Dagens praksis er at pasienter henvises fra primærhelsetjenesten til utredning for mulig prostatakreft i spesialisthelsetjenesten - basert på fastlegens kliniske skjønn, klinisk undersøkelse (ofte mangelfull) og prostata spesifikt antigen (PSA). Til deteksjon av udiagnostisert prostatakreft er PSA dårlig egnet pga. lav sensitivitet og lav spesifisitet. I tillegg er PSA svaret kun et tall, og fastlegene sin tolkning og oppfølging av PSA svar varierer betydelig. I sum leder dette til betydelig overdiagnostikk av lavrisiko prostatakreft, men også til forsinket diagnostikk av behandlingskrevende prostatakreft. For pasientene betyr dette at mange gjennomgår unødvendig utredning mens andre ikke blir diagnostisert før sykdommen er kommet for langt til at kurativ behandling er mulig. For spesialisthelsetjenesten medfører dette betydelige uønskede kostnader og kapasitetsutfordringer blant annet for MR av prostata, urologisk utredning, patologisk analyse av biopsier og behandling av sepsis etter biopsi. For fastlegene medfører dette usikkerhet og utfordringer knyttet til ivaretagelsen av den enkelte pasient. Det er følgelig behov for bedre diagnostiske metoder. Stockholm3 er mer sensitiv og spesifikk enn PSA og gir klare anbefalinger om hvordan svaret bør følges opp. Dette kan forenkle beslutningsprosessen for fastlege og pasient, redusere antallet pasienter som henvises til spesialisthelsetjenesten og samtidig bedre deteksjonen av behandlingskrevende kreft. PSA bør fortsatt benyttes til oppfølging av pasienter etter behandling av prostatakreft.

5. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En ny og innovativ metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Selve blodprøvetakingen vil i hovedsak forgå i primærhelsetjenesten, men innføringen av metoden er i høyeste grad av betydning for spesialisthelsetjenesten siden den vil selektere pasienter som henvises på en bedre måte.

6. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

- Legemiddel
- Medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Angi klassifisering og bruksområde:

OBS: CE merking er forventet klar i oktober 2021

Klassifisering: Liste A

Bruksområde:
 Stockholm3 testen er en algoritme som kombinerer data fra analyser av en blodprøve (5 proteinmarkører og 101 genetiske markører(SNPs)) samt noen kliniske data (alder, tidligere biopsi, og bruk av 5-alfa reduktase inhibitorer) til en risiko score for klinisk signifikant prostatakraft (definert som ISUP \geq 2).

Testen er validert for menn i alderen 50-70 år og gjennomføres i to trinn.
 Først måles PSA. Hvis den er <1.5 gis risiko score < 3% med anbefaling om 6-10år og selve Stockholm3 testen gjennomføres ikke. (erfaringsmessig i ca. 50% av testene)
 Ved PSA \geq 1,5 gjennomføres full blodanalyse og Stockholm3 beregning.

- Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket
- Prosedyre
- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

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

Eventuelle kommentarer:

Pr 2021 blir bruken av metoden i Sør-Rogaland finansiert av Helse Stavanger. Ved godkjenning av metoden på nasjonalt nivå forventes det at den får godkjenning for refusjon på linje med andre blodprøver.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?
- | | | |
|--|--------------------------|-------------------------------------|
| | Ja | Nei |
| | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Allmenntidisin, urologi, radiologi, patologi, onkologi, klinisk kjemi,
Alle menn med spørsmål om utredning for mulig prostatakreft.

11. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (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 checked="" type="checkbox"/> |
| Juridiske | <input type="checkbox"/> |

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Prostatakreft har ifølge Kreftregisteret en prevalens på om lag 50.000 med en insidens på ca. 5000/år og en mortalitet på ca. 1000/år

Forventet effekt

Bedre diagnostisering av menn med behandlingskrevende prostatakraft (økt spesifisitet)
 Redusert behov for utredning av menn for mulig prostatakraft (bedre spesifisitet) og
 Bedre helseøkonomi siden færre trenger utredning.

Sikkerhet og bivirkninger

En overgang fra PSA til Stockholm3 reduserer risikoen for pasientene, spesielt pga. redusert
 antall biopsier og komplikasjoner forbundet med unødvendig utredning.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Alle menn som vurderes utredet for mulig prostatakraft.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Bedre seleksjon av menn vil reduserer kostnadene relatert til overdiagnostikk, og
 ressursene i helsetjenesten vil bli brukt mer målrettet til de som har behov for det, dvs.
 menn med behandlingskrevende kreft.

13. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

1. Gronberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordstrom T, Wiklund P, Brandberg Y, et al. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1667-76.
2. Nordstrom T, Picker W, Aly M, Jaderling F, Adolfsson J, Strom P, et al. Detection of Prostate Cancer Using a Multistep Approach with Prostate-specific Antigen, the Stockholm 3 Test, and Targeted Biopsies: The STHLM3 MRI Project. *Eur Urol Focus.* 2017;3(6):526-8.
3. Strom P, Nordstrom T, Aly M, Egevad L, Gronberg H, Eklund M. The Stockholm-3 Model for Prostate Cancer Detection: Algorithm Update, Biomarker Contribution, and Reflex Test Potential. *Eur Urol.* 2018;74(2):204-10.
4. Eklund M, Nordstrom T, Aly M, Adolfsson J, Wiklund P, Brandberg Y, et al. The Stockholm-3 (STHLM3) Model can Improve Prostate Cancer Diagnostics in Men Aged 50-69 yr Compared with Current Prostate Cancer Testing. *Eur Urol Focus.* 2018;4(5):707-10.
5. Gronberg H, Eklund M, Picker W, Aly M, Jaderling F, Adolfsson J, et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol.* 2018;74(6):722-8.
6. Bergman M, et al. Structured care for men who want to get tested for prostate cancer - Findings from Capio S:t Görans Prostate Cancer Center. *Läkartidningen*;115: FCDT, October 2018
7. Moller A, Olsson H, Gronberg H, Eklund M, Aly M, Nordstrom T. The Stockholm3 blood-test predicts clinically-significant cancer on biopsy: independent validation in a multi-center community cohort. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(1):137-42.
8. Viste E, Vinje CA, Lid TG, Skeie S, Evjen-Olsen O, Nordstrom T, et al. Effects of replacing PSA with Stockholm3 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in a healthcare system - the Stavanger experience. *Scand J Prim Health Care.* 2020;38(3):315-22.
9. Nordstrom T, Engel JC, Bergman M, Egevad L, Aly M, Eklund M, et al. Identifying Prostate Cancer Among Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol Open Sci.* 2021;24:11-6.
10. Karlsson AA, Hao S, Jauhainen A, Elfstrom KM, Egevad L, Nordstrom T, et al. The cost-effectiveness of prostate cancer screening using the Stockholm3 test. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246674.

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

A3P Biomedical AB (Sverige)

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

Stockholm3-testet er forventet CE-merket i løpet av tredje kvartal 2021

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

Vår etiske betraktning:

I følge Beauchamp og Childress (2013, Principles of Biomedical Ethics) er det fire globale etiske hovedprinsipp i medisin; A) Beneficence (å ville gjøre godt), B) Non-maleficence (unngå å skade), C) Justics (rettferdighet) og D) Respect for autonomy (pasient-autonomi).

Stockholm3 gir bedre diagnostikk av de som faktisk har behandlingskrevende prostatakraft enn PSA (jfr. punkt A). Stockholm3 reduserer behovet for å biopsere menn som ikke har behandlingskrevende prostatakraft. Det gir færre komplikasjoner (sepsis) (jfr. punkt B), Stockholm3 reduserer kostnader slik at de ressurser helsevesenet har tilgjengelig kan brukes mer målrettet der det trengs (jfr. punkt C, mer rettferdig bruk av fellesskapets ressurser), og Stockholm3 gir mer forståelige svar som øker pasienten sin mulighet til å være med å ta kvalifisert beslutninger om hva som bør skje med ham (jfr. punkt D).

Stockholm3 testen fremstår bedre enn PSA relatert til alle de fire medisinsketiske hovedprinsipp. For oss som har tatt testen i bruk oppleves det uetisk å gå tilbake til PSA. Vi mener derfor at prøven bør godkjennes for bruk på nasjonalt nivå.

17. 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 forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagsstiller har ledet forskningsgruppen som har fulgt innføringen av Stockholm3 testen i Stavanger regionen med forskning. Han har ingen økonomiske eller personlige interessekonflikter knyttet til forslaget.