

Region Skåne
Skånes universitetssjukvård
HTA Skåne



Health Technology Assessment (HTA)

Utlåtande

Test för MMR-proteiner i klinisk rutin vid kolorektal cancer

**[DNA mismatch repair deficiency tumour testing
for patients with colorectal cancer]**

Publikationsdatum: 2018-10-03

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	2
Förkortningar och förklaringar	4
Utlåtande och sammanfattande bedömning	5
Frågeställare och projektdeltagare	6
Frågeställare	6
Sakkunnig	6
Resurspersoner	6
Intressekonflikter och jäv	6
Projekttid	6
Hälsoproblem	7
Aktuellt hälsoproblem	7
Prevalens och incidens	7
Vårdkedja och väntetider	7
Aktuellt projekt	8
Test för MMR-proteiner vid kolorektal cancer	8
Beskrivning och bakgrundsinformation	8
Förväntad patientnytta och annat mervärde	9
Fokuserad fråga för analys	9
PICO	9
Evidensprövning	9
Litteratursökning	9
Kvalitetsgranskning	10
Beskrivning av inkluderade studier	10
Resultat från inkluderade studier	10
Sammanfattning av kunskapsläget	12
Rekommendationer från myndigheter eller sakkunniga organisationer	13
Etik	14
Etiska överväganden	14
Organisation	15
Interaktion med andra verksamheter	15
Ekonomi	16
Aktuell ekonomi	16
Förväntad ekonomi	16
Nettoförändring	16
Hälsoekonomiska analyser	17
Kunskapsluckor	18
Identifierade kunskapsluckor	18
Appendix 1	19
Litteraturprocess	19

Sökstrategier	19
Urvalsprocess	23
Appendix 2	24
Hälsoekonomiska analyser	24
HTA-rapporternas granskning av publicerade kostnadseffektanalyser	26
Hälsoekonomisk modellanalys i kanadensisk HTA-rapport	26
Hälsoekonomisk modellanalys i brittisk HTA-rapport	28
Referenser	31

Förkortningar och förklaringar

BRAF	gen, konfirmerande test för att utesluta spontan mutation
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanadensisk HTA-myndighet
95%CI	95% konfidensintervall
CRC	kolorektal cancer
HNPCC	hereditär non-polyposis colorectal cancer
HSG	hystero-salpingo-ophorectomi
IHC	immunhistokemi
IRA	ilio-rectal anastomos
LS	Lynch syndrom
MLH1 metyleringstest	test för att utesluta inaktivering av gen
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	gener som genomför mismatch reparation
MMR	mismatch repair, gener som reparerar DNA
MSI	microsatellite instability, alternativ test till IHC
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, brittisk HTA-myndighet
Proband	den som den genetiska utredningen utgår ifrån
RS	Region Skåne
rBG	revised Bethesda Guidelines, algoritm för urval av patienter med hög risk för LS

Utlåtande och sammanfattande bedömning

Test för MMR-proteiner vid kolorektal cancer görs för att identifiera individer med Lynch syndrom, en nedärvd mutation som medför en ökad risk att utveckla vissa cancerformer. Idag görs test i första hand vid misstanke om ärftlig cancer, en utvidgad indikation eller test på alla patienter med nydiagnostiserad kolorektal cancer, så kallad reflextestning, skulle göra att fler människor med Lynch syndrom och deras släktingar kan identifieras och förebyggande åtgärder kan vidtas. Detta utlåtande redogör för evidensläget för den diagnostiska precisionen för testet och gör en hälsoekonomisk analys utifrån bästa tillgängliga litteratur och lokala förhållanden. Utlåtandet har inte analyserat värdet av att använda status för Lynch syndrom för att styra behandling av kolorektal cancer.

Analysen av den tillgängliga litteraturen visar att immunhistokemiskt test har god förmåga att upptäcka Lynch syndrom, sensitivitet 90 % (95 % CI 84-94), och begränsad förmåga att utesluta Lynch syndrom, specificitet 80 % (95 % CI 64-91).

Hälsoekonomiska modellanalyser talar för att reflextestning kan vara kostnadseffektiv om betalningsviljan är cirka 230 000 kr per kvalitetsjusterat vunnet levnadsår. Den hälsoekonomiska bedömningen pekar på att kostnaderna i Region Skåne för immunhistokemiskt test och konfirmerande test inom klinisk patologi ökar från dagens en miljon kronor till tre miljoner kr vid införande av reflextestning. Till detta kommer ökande kostnader för rådgivning, genetiska analyser och uppföljningsprogram.

Frågeställare och projektdeltagare

Frågeställare

Jan Lillienau, tf VC, VO kirurgi och gastroenterologi, SUS

Sakkunnig

Anders Edsjö, ÖI, Klinisk genetik och patologi, Medicinsk service

Resurspersoner

Folke Johnsson, ÖI, HTA Skåne

Eva Karin Karlsson, bibliotekarie, HTA Skåne

Martin Laurell, ÖI, HTA Skåne

Sofia Löfvendahl, hälsoekonom, HTA Skåne

Malin Prymne, bibliotekarie, Sjukhusbiblioteket SUS

Katarina Steen Carlsson, hälsoekonom, HTA Skåne

Intressekonflikter och jäv

Inga uppgivna

Projektid

Frågeställningen inkom 2017-09-21, nomineringen godkändes 2018-01-11 och projektet avslutades 2018-10-03. Sista uppdateringen av litteratursökningen utfördes 2018-08-30.

Hälsoproblem

Aktuellt hälsoproblem

Cancer i kolon och rektum är den tredje vanligaste cancerformen och drabbar i Sverige årligen knappt 7 000 personer. Lynch syndrom (LS) är det vanligaste hereditära cancersyndromet och det ligger bakom 3,3 % av alla fall av kolorektal cancer (CRC)(1). Individer med LS löper 33-46 % risk att insjukna i CRC före 70 års ålder(2). Även risken för cancer i andra organ som kvinnliga genitalia, ventrikel, tunntarm, gallvägar, urinvägar, CNS och hud är förhöjd vid LS(3). Genom att testa tumörvävnad för funktionella MMR-proteiner kan individer med Lynch syndrom identifieras. Det skapar förutsättningar för anpassad behandling och skärpt uppföljning av patienter med LS. För släktingar till patienter med LS kan kontrollprogram och preventiva åtgärder komma att erbjudas.

Tillståndets svårighetsgrad

Aktuellt hälsotillstånd risk för

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> lidande | <input checked="" type="checkbox"/> förtida död |
| <input checked="" type="checkbox"/> funktionsnedsättning | <input checked="" type="checkbox"/> funktionshinder/fortsatt lidande |
| <input checked="" type="checkbox"/> nedsatt livskvalitet | <input checked="" type="checkbox"/> nedsatt hälsorelaterad livskvalitet |

Tillståndets varaktighet

Livslångt

Sammanvägd svårighetsgrad

- | | |
|---|----------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> mycket stor | <input type="checkbox"/> måttlig |
| <input type="checkbox"/> stor | <input type="checkbox"/> liten |

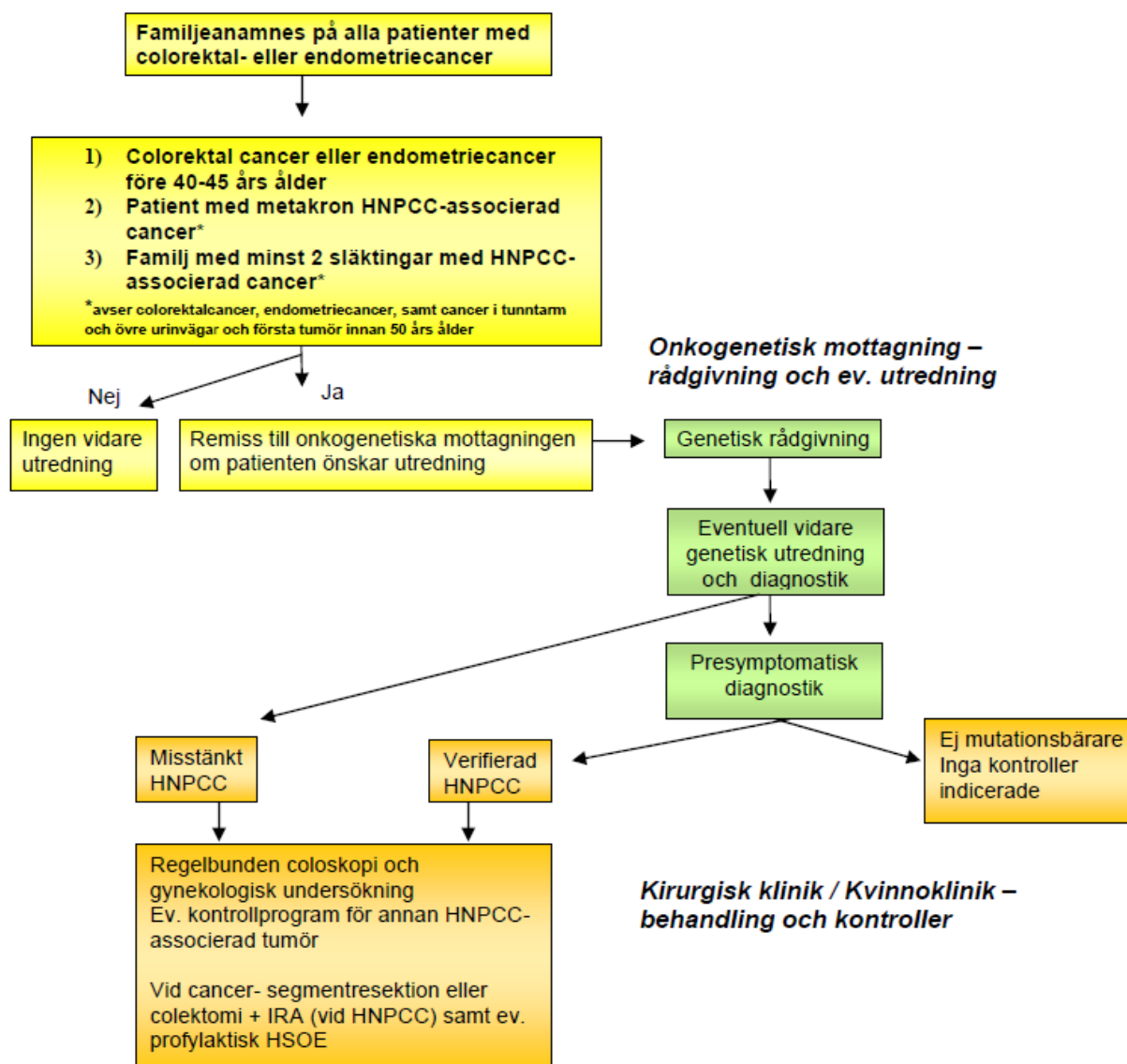
Prevalens och incidens

Socialstyrelsens cancerregister registrerade knappt 1 000 fall med CRC i Region Skåne år 2016(11). Av dessa var omkring 700 tjocktarmscancerfall. För hela riket rapporterar Cancerregistret 7 028 nya fall av CRC år 2016. Cancerregistret räknar antalet cancertumörer vilket innebär en viss överskattning av antalet personer som drabbas eftersom en person kan ha mer än en tumör. Kvalitetsregistret Kolorektalregistret nyregistrerade sammanlagt 6 782 personer i riket med CRC år 2016 (4 602 personer med tjocktarmscancer och 2 180 personer med ändtarmscancer). Båda registren har hög täckningsgrad (99,2 % respektive 98,9 %). Om fördelningen tumörer per person i Region Skåne motsvarar den i riket insjuknade omkring 940 personer med nydiagnostiserad CRC år 2016 i Region Skåne. Uppskattningsvis 30-40 av dessa har Lynch syndrom.

Vårdkedja och väntetider

Dagens handläggning följer riktlinjerna i Vårdprogrammet för hereditär cancer från 2005, Figur 1.

Figur 1: Algoritm enligt RS Vårdprogram för hereditär cancer(4).



Aktuellt projekt

Test för MMR-proteiner vid kolorektal cancer

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Prevention | <input type="checkbox"/> Avveckling |
| <input checked="" type="checkbox"/> Screening | <input type="checkbox"/> Införande |
| <input checked="" type="checkbox"/> Diagnostik | <input type="checkbox"/> Ny teknologi |
| <input type="checkbox"/> Behandling | <input type="checkbox"/> Organisatorisk förändring |
| <input type="checkbox"/> Omvårdnad | <input checked="" type="checkbox"/> Ny eller utvidgad indikation |
| <input type="checkbox"/> Annat | |

Beskrivning och bakgrundsinformation

Lynch syndrom orsakas av en mutation bland MMR-gener och förlust av MMR-funktion som medför att DNA-skador inte repareras korrekt under celledning vilket kan leda till tumörbildning. LS nedärvs autosomt dominant vilket innebär 50 % risk för varje barn att få LS om en förälder är bärare. Enligt nuvarande rutin görs genetisk undersökning med

kartläggning av genomet med sekvensering först vid klinisk misstanke om nedärvd cancer, se ovan. Detta innebär att LS med nuvarande rutin är underdiagnostiserat i befolkningen(5).

Diagnostisk metod: Genom immunhistokemiskt test (IHC) på tumörvävnad kan förekomst av defekta MMR-proteiner konstateras. Antikroppar mot fyra MMR-proteiner används för att färga vävnaden och ett avvikande fynd kan tyda på LS. För att utesluta spontana, icke ärftliga mutationer kan, vid positiv immunhistokemi, konfirmerande tester utföras av generna BRAF och MLH1. Om dessa tester på tumörvävnad visar misstanke på LS går man vidare med kartläggning av genomet för definitiv diagnos.

Frågeställningen fokuserar på användande av immunhistokemisk metod för MMR diagnostik och konfirmerande tester som redan finns etablerad inom Region Skåne. LS kan även diagnosticeras med PCR-metodik men evidensläget för den metoden bedöms inte i detta utlåtande.

Förväntad patientnytta och annat mervärde

- Särskilda uppföljningsprogram för att hitta ytterligare tumörer framöver kan erbjudas patienter med LS.
- Patienter med CRC och LS har bättre prognos än andra CRC patienter. Detta kan förväntas påverka de behandlingsstrategier som erbjuds.
- Friska anhöriga som identifieras med LS kan informeras och erbjudas särskilda kontrollprogram med bland annat koloskopi för tidig upptäckt av tumör(1,2). Genom informationen kan de även i övrigt förändra sin livsföring för att undvika att drabbas av cancer.
- Minskat insjuknande i cancer gör att belastningen på sjukvården blir mindre.

Fokuserad fråga för analys

Är immunhistokemisk testning för MMR-proteiner effektivt för att diagnostisera Lynch syndrom vid kolorectal cancer?

PICO

P	Patienter med nydiagnostiserad kolorectal cancer.
I	Immunhistokemisk analys av MMR-proteiner och konfirmerande tester.
C	Ingen analys av MMR-proteiner.
O	Att identifiera patienter med genetisk predisposition för kolorectal cancer.

P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome

Evidensprövning

Litteratursökning

Efter en första litteratursökning i PubMed, Embase och ett antal HTA-databaser identifierades två HTA-rapporter:

- Snowsill T, Coelho H, Huxley N, Jones-Hughes T, Briscoe S, Frayling IM, et al. Molecular testing for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: Systematic reviews and economic evaluation. Health Technology Assessment 2017;21(51).
- Assasi N, Blackhouse G, Campbell K, Gaebel K, Hopkins R, Jegathisawaran J, et al. CADTH Optimal Use Reports. DNA Mismatch Repair Deficiency Tumour Testing for Patients with Colorectal Cancer: A Health Technology Assessment. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016;5(3b).

Uppdaterande litteratursökningar gjordes i november 2017 i databaserna Embase, Medline, PubMed och Cochrane Library utifrån sökstrategierna i Snowsill 2017. Efter att dubletter borttagits kunde 600 studier identifieras. Samtliga av dessa kunde sorteras bort efter läsning av titel, abstrakt eller fulltext. 0 studier inkluderades i utlåtandet. Sökstrategier finns i Appendix 1.

Kvalitetsgranskning

Två HTA-rapporter, Assassi 2016(6), och Snowsill 2017(7), kvalitetsgranskades av två oberoende granskare, ML och FJ, med hjälp av SBU:s mall för kvalitetsgranskning av systematiska översikter enligt AMSTAR. Konsensus avseende bedömningen av kvaliteten på studierna uppnåddes genom diskussion.

Beskrivning av inkluderade studier

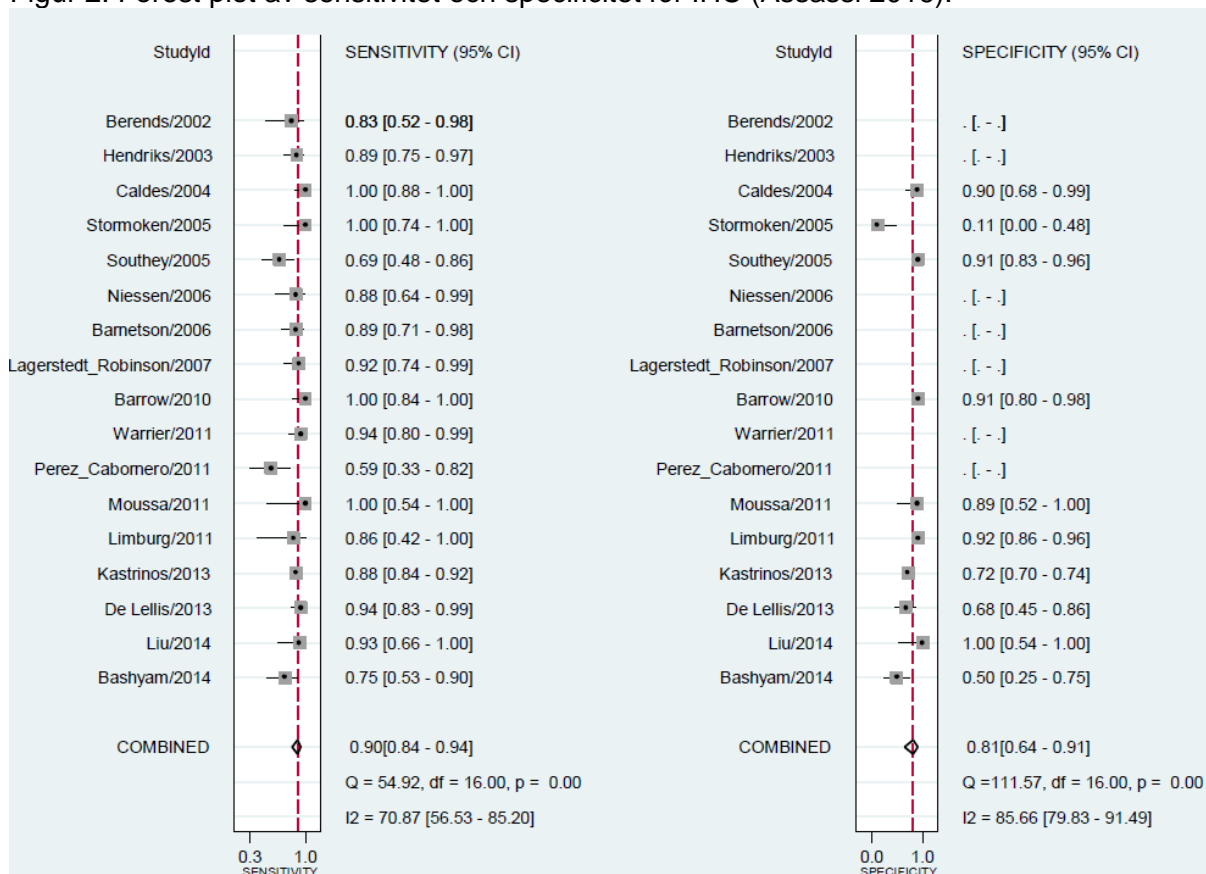
De två HTA-rapporterna bedömdes hålla hög teknisk kvalitet och behandlade frågeställningar som är relevanta för det aktuella projektet(6,7). Inga senare tillkomna studier med relevans (påverkan på estimatet) för frågeställningen identifierades.

Resultat från inkluderade studier

Assassi 2016

Kanadensisk HTA-rapport. Analysen bestod av 17 studier publicerade från 2000 till 2016-03-01. Studiekvaliteten bedömdes genomgående som god och risken för bias liten genom adekvat beskrivning av indextestet. Den huvudsakliga invändningen gällde oklarhet rörande referenstestet och risk att patienterna missklassificerades i några studier. Sensitivitet och specificitet för IHC-testets förmåga att diagnosticera LS i relation till genetisk test togs fram genom metaanalys av data från de 17 studierna (Fig. 2). Sensitiviteten var 90 % (95 % CI 0,84-0,94) och specificiteten 81 % (95 % CI 0,64-0,91).

Figur 2. Forest plot av sensitivitet och specificitet för IHC (Assassi 2016).



Snowsill 2017

Brittisk HTA-rapport. Sju studier bedömdes uppfylla kvalitetskraven och ingick i analysen. Dock bedömde författarna studierna som för heterogena för att kunna göra meta-analys av data. Den främsta anledningen till att färre studier inkluderades jämfört med Assassi är att endast studier togs med där alla patienter genomgick indextest och referenstest. Studierna i denna rapport med undantag av Shia 2005 och Overbeek 2007 ingår också i Assassi. Sensitivitet i de ingående studierna varierade från 80,8 % till 100 %. Specificitet analyserades endast i de två studier som var populationsbaserade och var i dessa 80,5 % och 91,9 %, Tabell 1.

Tabell 1. Sensitivitet och specificitet för IHC (Snowsill 2017). Single-gate: en enskild kohort av individer undersöks med både indextest och referenstest.

Study	Sensitivity (95% CI) (%)	Specificity (95% CI) (%)
Population-based single-gate studies		
Barnetson <i>et al.</i> , 2006 ⁵⁴	92.6 (76.6 to 97.9)	NE
Limburg <i>et al.</i> , 2011 ⁵⁵	85.7 (42.1 to 99.6)	91.9 (86.3 to 95.7)
Southey <i>et al.</i> , 2005 ⁵⁶	100.0 (81.5 to 100.0)	80.5 (65.1 to 91.2)
Single-gate studies recruiting high-risk samples		
Caldes <i>et al.</i> , 2004 ⁵⁷	96.4 (81.7 to 99.9)	–
Overbeek <i>et al.</i> , 2007 ⁵⁹	87.5 (52.9 to 97.7)	–
Shia <i>et al.</i> , 2005 ⁶⁰	80.8 (60.6 to 93.4)	–
Reference standard-positive study sample		
Hendriks <i>et al.</i> , 2003 ⁶¹	91.7 (77.5 to 98.2)	–
NE, not estimable.		

Sammanfattning av kunskapsläget

De två HTA-rapporterna har kommit fram till likartade resultat avseende värdet av immunhistokemisk analys av MMR-proteiner för att diagnostisera Lynch syndrom. Det finns en heterogenitet bland de ingående studierna vilket de två HTA-rapporterna hanterat olika. Estimaterna för sensitivitet och specificitet är emellertid samstämmiga vilket stärker slutsatserna. Författarna påpekade att det finns en risk att testets precision påverkats av att de flesta av de ingående studierna är utförda på högrisk-patienter och inte populationsbaserade. Detta kan överskatta sensitivitet och specificitet, men det finns data i de här analyserade HTA-rapporterna som talar emot att så är fallet. I övrigt bedömde författarna att det fanns en liten risk för bias i inkluderade studier.

Analysen visar att IHC för MMR-proteiner identifierar 90 % av patienterna med LS, 10 % missas av testet, 95 % CI 6-16. Bland de som inte har LS blir testet falskt positivt hos 20 %, 95 % CI 9-36. Med tanke på att man går vidare med genetiskt test och då upptäcker de falskt positiva får den sämre specificiteten inte några medicinska konsekvenser.

Samstämmigheten i de två HTA-rapporterna gör att vi bedömer att evidensen för estimaterna för sensitivitet och specificitet är god och väl överförbar till förhållandena i Region Skåne.

Rekommendationer från myndigheter eller sakkunniga organisationer

1. NICE (National Institute for health and Care Excellence) diagnostic guidance 2017 (UK)(8)
“Offer testing to all people with colorectal cancer, when first diagnosed. Healthcare providers should ensure that people are informed of the possible implications of the test results for both themselves and their relatives, and ensure that relevant support and information is available. Discussion of genetic testing should be done by a healthcare professional with appropriate training. Laboratories should take part in a recognised external quality assurance programme.”
2. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) optimal use report 2016(9)
“The Health Technology Expert Review Panel recommends universal MMR tumour testing for patients with colorectal cancer, followed by tumour testing for MLH1 promoter hypermethylation.”
3. Guideline from American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology(10)
“Clinicians should order mismatch repair status testing in patients with colorectal cancers for the identification of patients at high risk for LS and/or prognostic stratification.”

Etik

Etiska överväganden

Analysen görs på patienter vilket kan få effekt för anhöriga som inte är tillfrågade. Vid införande av rutinmässig IHC-testning behöver verksamheterna försäkra sig om att patienter med CRC informeras om de möjliga konsekvenserna av testet för dem själva och anhöriga. Vårdgivaren ska utforma ett strukturerat omhändertagande och diskussion om eventuell genetisk testning bör ske tillsammans med adekvat utbildad vårdpersonal.

Organisation

Interaktion med andra verksamheter

Patienter med nypupptäckt CRC omhändertas enligt standardiserat vårdförlopp för cancer i tjocktarm och ändtarm. Anamnes avseende hereditär cancer enligt ovan tas i första hand inom kirurgi, men även inom onkologi för de patienter som inte primärt opereras. Vid misstanke om ärftlig cancer remitteras patienten till klinisk genetik för ytterligare utredning och rådgivning.

Ett införande av screening för Lynch syndrom hos alla patienter med nypupptäckt CRC innebär att alla biopsi- eller operationspreparat testas med IHC-metodik och de med positivt utfall remitteras till klinisk genetik. Detta innebär behov av en utökning av genetiska utredningar. Eftersom flera fall av Lynch syndrom kommer att identifieras kommer också antalet släktingar i behov av genetisk utredning att öka.

De immunhistokemiska analyserna kommer efter införd screening att ske på samtliga patologenheter i Skåne (Helsingborg, Kristianstad, Lund och Malmö) för att få ned svarstiderna. Detta ställer krav på harmonisering av analysarbetet mellan laboratorier som använder olikartade protokoll. Genotypningen av BRAF bör fortsatt ske på endast ett laboratorium. Verksamheten bedömer att om genotypning kan ske varannan vecka eller månadsvis kan en tydlig sänkning av kostnaden per analys förväntas. Det ökade arbetet inom två redan belastade laborativa områden kan leda till ett tidigarelagt behov av utökade resurser på personal- och instrumentsidan inom patologin. Den föreslagna screeningen motsvarar dock i sig en relativt liten del av det totala årliga antalet analyser (under 5 % för den molekylära patologin och väl under 1 % för immunhistokemin).

Ekonomi

Aktuell ekonomi

Årligen genomförs inom den kliniska patologin i Skåne drygt 300 immunhistokemiska analyser av samtliga MMR-proteiner vid CRC som vid behov följs av BRAF-analys. Det innebär att omkring varje tredje fall av kolorektal cancer genomgår immunhistokemisk analys. Dessa analyser utförs till största delen som en del av elektiva hereditära utredningar med frågeställning Lynch syndrom men immunhistokemi mot MMR används i ökande utsträckning även för att identifiera patienter som i större utsträckning kan förväntas svara på immunoterapi.

Kostnaden för den immunhistokemiska analysen är 2 700 kr per analys. För de 20-talet fall per år där mutationsstatus BRAF behöver fastställas används idag en metod för genotypning som avpassats för brådskande analys avsedd för behandlingsprediktion vid malignt melanom till en kostnad av 8 000 kr. Den totala årliga kostnaden för nuvarande användning av immunhistokemiska test samt test av mutationsstatus BRAF för diagnostik av LS vid CRC uppgår till cirka en miljon kronor.

Förväntad ekonomi

Nya riktlinjer för MMR-testning i Region Skåne förväntas öka kostnaderna eftersom fler personer kommer att genomgå immunhistokemiska test och fler personer inkluderas i uppföljningsprogram. Hur stor kostnadsökningen blir beror på vilken testalgoritm som väljs och om testning avgränsas till särskilda grupper. Två internationella HTA-rapporter har utvärderat sex respektive nio alternativa algoritmer/scenarier för MMR-testning samt gjort omfattande känslighetsanalyser och subgruppsanalyser och visar på stora skillnader i kostnader. Se nedan "Hälsoekonomiska analyser" för en kort sammanfattning samt Appendix 2.

Utökad indikation för analys av MMR-proteiner vid CRC eller rutinmässig analys av alla nya preparat med CRC, så kallad reflextestning, skulle innebära en ökning med maximalt omkring 700 immunhistokemiska analyser. För immunhistokemin blir kostnaden per analys väsentligen oförändrad. Behovet av test för mutationsstatus med BRAF kommer att öka kraftigt på grund av IHC:s något sämre specificitet. Behovet vid reflextestning kan beräknas till cirka 200 analyser årligen. Byte till en billigare analysmetod med analyser var fjärde vecka innebär att kostnaden för BRAF blir 1 500 kr per analyserat prov.

Till dessa utökade kostnader inom klinisk patologi skall läggas kostnader inom andra verksamhetsområden för rådgivning, genetisk testning och uppföljningsprogram.

Nettoförändring

En ny riktlinje med utökad indikation för test för Lynch syndrom innebär ett utökat antal analyser inom klinisk patologi. Kostnaderna för detta beror av vilken strategi som används för testning men om alla nya fall av CRC testas med IHC, så kallad reflextestning, kommer kostnaden att öka med två miljoner kronor årligen i RS. Till dessa utökade kostnader inom klinisk patologi skall läggas kostnader inom andra verksamhetsområden för rådgivning, genetisk testning och uppföljningsprogram.

Hälsoekonomiska analyser

Sedan år 2016 har kostnadseffektiviteten för MMR-test av personer med nydiagnostiserad CRC utvärderats inom ramen för två större HTA-rapporter, en från Kanada(6) och en från Storbritannien(7). Rapporterna har granskat publicerade hälsoekonomiska analyser samt genomfört egna fristående modellbaserade hälsoekonomiska utvärderingar som matchar respektive lands aktuella frågeställning. Båda rapporterna analyserar flera alternativa sätt att kombinera tillgängliga testmetoder inom MMR utifrån att de skulle kunna vara relevanta program i den aktuella beslutssituationen.

Den kanadensiska rapporten analyserade kostnadseffektiviteten för fyra möjliga urvalskriterier bland personer med kolorektal cancer (strategier) för MMR-test och för dessa strategier tillämpades fem alternativa testalgoritmer (sekvenser). Resultaten pekade på att screeningprogram skulle öka de totala kostnaderna för hälso- och sjukvården eftersom antalet personer som erbjuds screening och uppföljning samt i förekommande fall tidigare cancerbehandling ökar. Rapporten drog slutsatsen att val av strategi för screening beror på hur mycket hälso- och sjukvården är villig att betala för hälsovinster. Screening av personer med hög risk enligt rBG-kriterier medför låga kostnader per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Däremot innebär en allmän screening med flera test höga kostnader per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med algoritmer som använder test sekventiellt. Rapporten speglar kanadensiska förhållanden och resultaten är inte direkt överförbara till RS där ett av testen, MLH1 metyleringstest, inte används. Ett införande skulle kräva att en struktur upprättas för detta test med tillhörande kostnader.

Den brittiska rapporten analyserade kostnadseffektiviteten för 10 definierade strategier med testalgoritmer som analyserades för införande av allmän screening. Analyserna pekar på att screeningprogram oavsett utformning ökar kostnaderna för hälso- och sjukvården, men att alla screeningalgoritmer som omfattar sekventiell testning och använder kartläggning av genom endast då andra test visar onormala värden kan vara kostnadseffektiva jämfört med ingen screening om betalningsviljan för ett kvalitetsjusterat levnadsår är omkring 230 000 kronor. Rapportens analyser stöder inte screening med åldersgränser eftersom dessa har ungefär samma resultat som allmän screening av släktingar. Resultatet blir likartat eftersom en riktad screening utifrån ålder skulle påverka antalet personer som erbjuds test och därmed minskar både kostnader och hälsovinster.

Se Appendix 2 som ger en längre sammanfattning över de hälsoekonomiska analyserna i dessa rapporter samt deras resultat och slutsatser.

Kunskapsluckor

Identifierade kunskapsluckor

Det saknas i den tillgängliga litteraturen långsiktiga uppföljningar som påvisar att dödligheten i CRC verkligen minskar om ett ökat antal individer med LS identifieras i befolkningen. Det svenska sjukvårdssystemet med väl utvecklade kvalitets- och cancerregister lämpar sig väl för sådana studier.

Appendix 1

Litteraturprocess Sökstrategier

Medline via OVID

Datum: 2017-11-16

Antal träffar: 349

	Söktermer	Antal träffar
#1	(lynch* adj3 syndrome).tw. OR ((lynch* adj3 famil*) and (cancer* or neoplasm*)).tw.	2675
#2	('Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer' or 'Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer').tw. OR HNPCC.tw. OR (((hereditary or inherited) adj3 (colon* or colorectal*)) and (cancer or neoplasm*)).tw. OR ((hereditary adj3 nonpolyposis) and (colon* or colorectal*)).tw. OR ((hereditary adj3 non-polyposis) and (colon* or colorectal*)).tw. OR ((hereditary adj3 (cancer or neoplasm*)) and (colon* or colorectal*)).tw. OR ((Familial adj3 Nonpolyposis) and (colon* or colorectal*)).tw. OR ((Familial adj3 Non-polyposis) and (colon* or colorectal*)).tw. OR (familial adj3 (colon* or colorectal*)).tw. OR Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/	7301
#3	(EPCAM? or MLH1 or MSH2 or MSH6 or hMSH2 or hMLH1 or hPMS2 or hMSH6 or PMS2).tw.	9341
#4	(colon* or colorectal* or lynch* or HNPCC or hereditary).tw.	597453
#5	#3 AND #4	4474
#6	Amsterdam criteria.tw.	438
#7	#1 OR #2 OR #5 OR #6	9893
#8	((microsatellite adj3 instabilit*) or (msi adj3 test*)).tw. OR (Bethesda adj3 (marker* or panel*)).tw. OR (immunohistochemistry or (IHC adj3 test*)).tw. OR ((MLH1 or MSH2 or MSH6 or hMSH2 or hMLH1 or hPMS2 or hMSH6 or PMS2) adj3 antibod*).tw. OR ((BRAFV600E or 'BRAF V600E') adj3 mutation*).tw. OR (MLH1 adj3 (methylation or hypermethylation or 'hyper methylation')).tw. OR exp Immunohistochemistry/	711492
#10	#7 AND #8	3269
#11	exp animals/ NOT humans.sh.	4743082
#12	#10 NOT #11	3224
#13	limit #12 to (english language and yr='2016 -Current')	349

Embase via OVID

Datum: 2017-11-16

Antal träffar: 488

	Söktermer	Antal träffar
#1	(lynch* adj3 syndrome).tw. OR ((lynch* adj3 famil*) and (cancer* or neoplasm*)).tw.	4087
#2	('Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer' or 'Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer').tw. OR HNPCC.tw. OR (((hereditary or inherited) adj3 (colon* or colorectal*)) and (cancer or neoplasm*)).tw. OR ((hereditary adj3 nonpolyposis) and (colon* or colorectal*)).tw. OR ((hereditary adj3 non-polyposis) and (colon* or colorectal*)).tw. OR ((hereditary adj3 (cancer or neoplasm*)) and (colon* or colorectal*)).tw. OR ((Familial adj3 Nonpolyposis) and (colon* or colorectal*)).tw. OR ((Familial adj3 Non-polyposis) and (colon* or colorectal*)).tw. OR (familial adj3 (colon* or colorectal*)).tw. OR hereditary nonpolyposis colorectal cancer/	9781
#3	(EPCAM? or MLH1 or MSH2 or MSH6 or hMSH2 or hMLH1 or hPMS2 or hMSH6 or PMS2).tw. OR protein MLH1/ OR protein MSH2/ OR protein MSH6/ OR mismatch repair protein PMS2/	15719
#4	(colon* or colorectal* or lynch* or HNPCC or hereditary).tw.	726748
#5	#3 AND #4	7146
#6	Amsterdam criteria.tw.	564
#7	#1 OR #2 OR #5 OR #6	13640
#8	((microsatellite adj3 instabilit*) or (msi adj3 test*)).tw. OR (Bethesda adj3 (marker* or panel*)).tw. OR (immunohistochemistry or (IHC adj3 test*)).tw. OR ((MLH1 or MSH2 or MSH6 or hMSH2 or hMLH1 or hPMS2 or hMSH6 or PMS2) adj3 antibod*).tw. OR ((BRAFV600E or 'BRAF V600E') adj3 mutation*).tw. OR (MLH1 adj3 (methylation or hypermethylation or 'hyper methylation')).tw. OR microsatellite instability/ OR exp Immunohistochemistry/	569003
#9	# 7 AND #8	5312
#10	limit #9 to (english language and yr='2016 -Current')	866
#11	limit #10 to (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note)	378
#12	#10 NOT #11	488

PubMed

Datum: 2017-11-16

Antal träffar: 72

	Söktermer	Antal träffar
#1	(((immunohistochemistry OR microsatellite instability OR msi OR ihc OR(("epithelial cell adhesion molecule"[MeSH Terms] OR "epithelial cell adhesion molecule"[All Fields] OR "epcam"[All Fields]) OR MLH1[All Fields] OR MSH2[All Fields] OR MSH6[All Fields] OR hMSH2[All Fields] OR hMLH1[All Fields] OR hPMS2[All Fields] OR hMSH6[All Fields] OR PMS2[All Fields]))) AND (((Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer OR Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer OR HNPCC) AND (("epithelial cell adhesion molecule"[MeSH Terms] OR "epithelial cell adhesion molecule"[All Fields] OR "epcam"[All Fields]) OR MLH1[All Fields] OR MSH2[All Fields] OR MSH6[All Fields] OR hMSH2[All Fields] OR hMLH1[All Fields] OR hPMS2[All Fields] OR hMSH6[All Fields] OR PMS2[All Fields])) OR (((("familial colon cancer") OR "familial colorectal cancer") OR ("amsterdam criteria") OR "lynch syndrome")))) Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2017/12/31 AND pubmednotmedline sb	72

The Cochrane Library

Datum: 2017-11-16

All Results (120)

Cochrane Reviews (76)

Other Reviews (0)

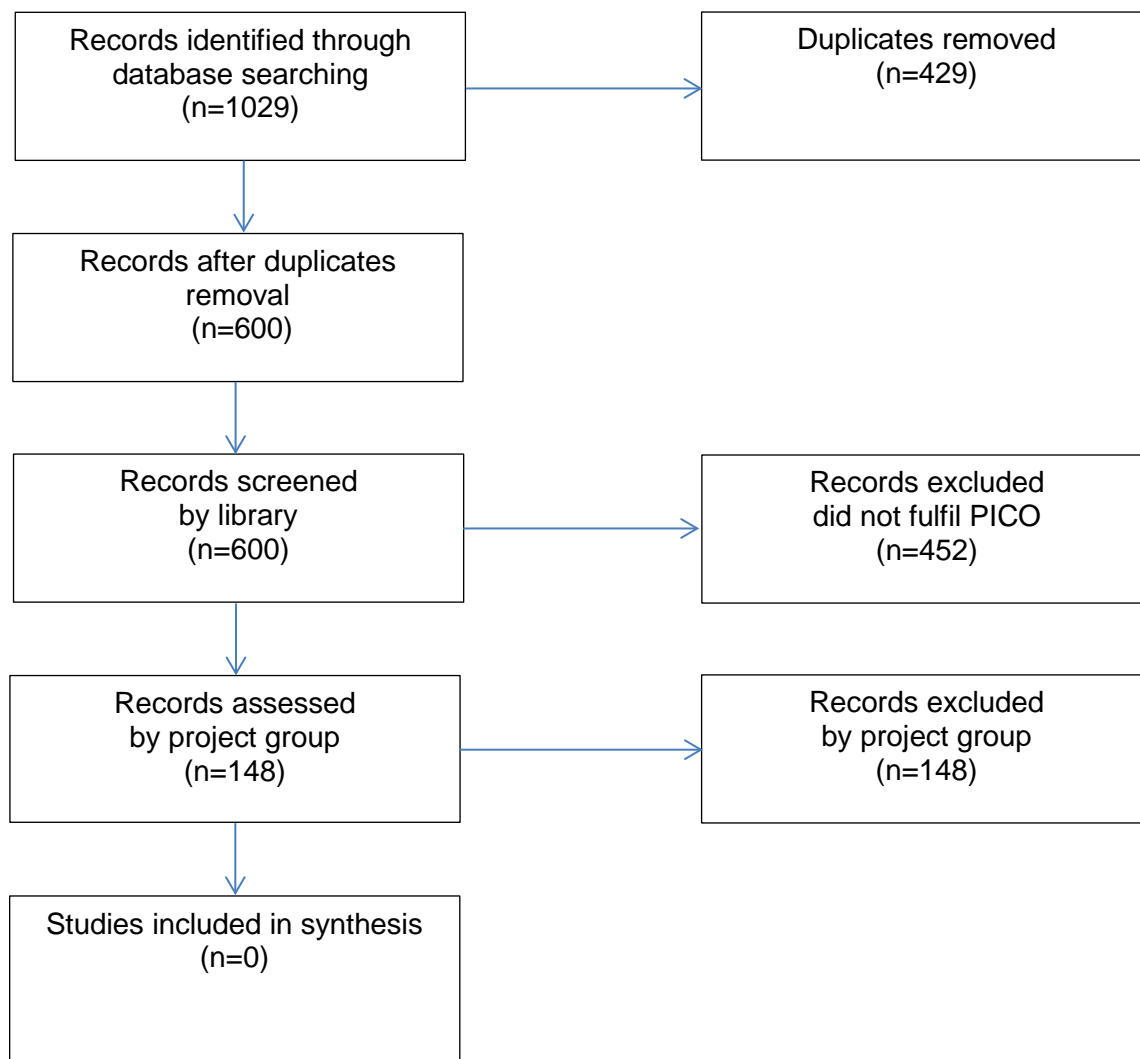
Trials (44)

Methods Studies (0)

Technology Assessments (0)

	Söktermer	Antal träffar
#1	(lynch* near/3 syndrome):ti OR (lynch* near/3 syndrome):ab	64
#2	((lynch* near/3 famil*) and (cancer* or neoplasm*)):ti or ((lynch* near/3 famil*) and (cancer* or neoplasm*)):ab	2
#3	#1 OR #2	64
#4	('Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer' or 'Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer'):ti OR ('Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer' or 'Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer'):ab	35
#5	HNPCC:ti OR HNPCC:ab	24
#6	((hereditary or inherited) near/3 (colon* or colorectal*)) and (cancer or neoplasm*)):ti OR (((hereditary or inherited) near/3 (colon* or colorectal*)) and (cancer or neoplasm*)):ab	54

#7	((hereditary near/3 nonpolyposis) and (colon* or colorectal*)):ti OR ((hereditary near/3 nonpolyposis) and (colon* or colorectal*)):ab	27
#8	((hereditary near/3 non-polyposis) and (colon* or colorectal*)):ti OR ((hereditary near/3 non-polyposis) and (colon* or colorectal*)):ab	15
#9	((hereditary near/3 (cancer or neoplasm*)) and (colon* or colorectal*)):ti OR ((hereditary near/3 (cancer or neoplasm*)) and (colon* or colorectal*)):ab	36
#10	((Familial near/3 Nonpolyposis) and (colon* or colorectal*)):ti OR ((Familial near/3 Nonpolyposis) and (colon* or colorectal*)):ab	0
#11	((Familial near/3 Non-polyposis) and (colon* or colorectal*)):ti OR ((Familial near/3 Non-polyposis) and (colon* or colorectal*)):ab	0
#12	(familial near/3 (colon* or colorectal*)):ti OR (familial near/3 (colon* or colorectal*)):ab	40
#13	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis] this term only	68
#14	{or #4-#13}	68
#15	((EPCAM* or MLH1 or MSH2 or MSH6 or hMSH2 or hMLH1 or hPMS2 or hMSH6 or PMS2) and (colon* or colorectal* or lynch* or HNPCC or hereditary)):ti OR ((EPCAM* or MLH1 or MSH2 or MSH6 or hMSH2 or hMLH1 or hPMS2 or hMSH6 or PMS2) and (colon* or colorectal* or lynch* or HNPCC or hereditary)):ab	60
#16	Amsterdam criteria:ti OR Amsterdam criteria:ab	1209
#17	#15 OR #16	1268
#18	#3 OR #14 OR #17	1368
#19	((microsatellite near/3 instabilit*) or (msi near/3 test*)):ti or ((microsatellite near/3 instabilit*) or (msi near/3 test*)):ab	128
#20	(Bethesda near/3 (marker* or panel*)):ti OR (Bethesda near/3 (marker* or panel*)):ab	2
#21	(immunohistochemistry or (IHC near/3 test*)):ti or (immunohistochemistry or (IHC near/3 test*)):ab	2100
#22	(MLH1 or MSH2 or MSH6 or hMSH2 or hMLH1 or hPMS2 or hMSH6 or PMS2) near/3 antibod*:ti OR (MLH1 or MSH2 or MSH6 or hMSH2 or hMLH1 or hPMS2 or hMSH6 or PMS2) near/3 antibod*:ab((BRAFV600E or 'BRAF V600E') near/3 mutation*):ti or ((BRAFV600E or 'BRAF V600E') near/3 mutation*):ab	0
#23	((BRAFV600E or 'BRAF V600E') near/3 mutation*):ti OR ((BRAFV600E or 'BRAF V600E') near/3 mutation*):ab	75
#24	(MLH1 near/3 (methylation or hypermethylation or 'hyper methylation')):ti OR (MLH1 near/3 (methylation or hypermethylation or 'hyper methylation')):ab	13
#25	MeSH descriptor: [Immunohistochemistry] explode all trees	4488
#26	{or #19-#25}	116084
#27	#18 AND #26 Publication Year from 2016 to 2017	120

Urvalsprocess

Sökningen är en uppdatering av sökningen i Snowsill(7).

Appendix 2

Hälsoekonomiska analyser

Sedan år 2016 har kostnadseffektiviteten för MMR-test av personer med nydiagnostiserad CRC utvärderats inom ramen för två större HTA-rapporter, en från Kanada(6) och en från Storbritannien(7). Rapporterna har granskat publicerade hälsoekonomiska analyser samt genomfört egna fristående modellbaserade hälsoekonomiska utvärderingar som matchar respektive lands aktuella frågeställning. Båda rapporterna analyserar flera alternativa sätt att kombinera tillgängliga testmetoder inom MMR utifrån att de skulle kunna vara relevanta program i den aktuella beslutssituationen. Här redovisas resultatet från dessa nyligen publicerade och breda hälsoekonomiska modellanalyser av screening med MMR-test jämfört med ingen screening.

De hälsoekonomiska utvärderingarna i HTA-rapporterna listar både enskilda tester och sammansättningar av tester som kan erbjudas personer med nydiagnostiserad CRC. De prövar även möjligheten att erbjuda riktad testning till personer som uppfyller definierade riskgrupps- eller ålderskriterier. Dessa alternativa program för att erbjuda testning jämförs sedan med en situation där sjukvården inte erbjuder testning för Lynch syndrom annat än om det finns klinisk misstanke. Målet med att erbjuda test är att dels diagnostisera Lynch syndrom hos personen själv, men också om testresultat är positivt kunna tidigt erbjuda anhöriga genetisk testning. I förekommande fall ska detta vid misstänkt eller diagnostiserat Lynch syndrom hos anhörig också innebära ett erbjudande om systematisk regelbunden uppföljning med koloskopi i syfte att tidigt upptäcka CRC, men även andra cancerformer med förhöjd risk vid Lynch syndrom.

Den hälsoekonomiska utvärderingen avser därför analys av kostnadseffektivitet för enskilda test, flera test tillsammans i ett steg samt flera test i sekvens där det första testet används för att avgöra behovet av ytterligare test. Skillnaden mellan att erbjuda flera test tillsammans i ett steg och att erbjuda test i sekvens är att det senare alternativet utnyttjar den information som svar på tidiga test ger för att avgöra mervärdet av ytterligare test. Om första testet ger positivt resultat genomförs kompletterande och mer specifika test. Om första testet är negativt genomförs inte ytterligare test. Sekventiell testning innebär därför att totalt sett färre test genomförs och därmed mindre resursutnyttjande.

Tabell A2:1 Översikt över screeningstrategier som presenteras i analyser av kostnadseffektivitet inom ramen för en kanadensisk och en brittisk HTA-analys.

Screening strategi	Andel av alla kolorektal-cancerfall som screenas	Reflextestning
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ingen ▪ Alla ▪ Ålderskriterium ▪ rBG 		
Kanadensisk modell†		
Ingen	0	-
rBG	27%	BRAF – IHC + MLH1 metyleringstest
rBG	27%	MLH1 metyleringstest
<70 år (proband, släkting)	65%	MLH1 metyleringstest
Alla	100%	MLH1 metyleringstest
Alla	100%	BRAF – PCR
Alla	100%	Kartläggning av genom
Brittisk modell‡		
Ingen	0	-
Alla	100%	IHC
		IHC + BRAF V600E
		IHC + MLH1 metyleringstest
		IHC + BRAF V600E + MLH1 metyleringstest
		MSI
		MSI + BRAF V600E
		MSI + MLH1 metyleringstest
		MSI + BRAF V600E + MLH1 metyleringstest
		Kartläggning av genom
Proband<50 år	6%	} Subgruppsanalyser Alla 10 strategier ovan
Proband<60 år	17%	
Proband<70 år	41%	
Proband≥70 år	59%	
Alla	100%	Scenarioanalyser
Alla	100%	Deterministisk känslighetsanalys där parametervärden ändrades i den kostnadseffektiva testalgoritmen (IHC + BRAF V600E + MLH1 metyleringstest)

† 25 kombinationer av screeningstrategier och testningsalgoritmer är både dyrare och sämre än listade 7 alternativ.

‡ Modellen analyseras för subgrupper efter probandens ålder. Övriga kombinationer av screeningstrategier och algoritmer är både dyrare och sämre än listade alternativ

rBG - revised Bethesda Guidelines; IHC – immunohistochemistry; MLH1 - MutL homologue 1; BRAF – mänsklig gen som gör proteinet B-raf; BRAF V600E – mutation i BRAF genen som hittas i flera carcinom inklusive kolorektalcancer; PCR – polymerase chain reaction.

HTA-rapporternas granskning av publicerade kostnadseffektanalyser

Den kanadensiska HTA-rapporten inkluderade totalt 12 kostnadseffektstudier i sin granskning. De granskade studierna omfattade en eller flera av möjliga screeningstrategier och algoritmer, men ingen av dem hade gjort en komplett utvärdering av alla kombinationer av strategier och algoritmer som kan vara aktuella i Kanada. De publicerade studierna pekade på skillnader i kostnadseffektivitet för MMR-test vilket bland annat berodde på skillnader i hur teststrategierna satts samman. Författarna konstaterade att ingen av de granskade studierna hade genomförts med ett kanadensiskt perspektiv och ingen av dem omfattade alla jämförelser som var aktuella för det kanadensiska beslutsproblemet. Därför presenterade HTA-rapporten även en egen modellbaserad hälsoekonomisk utvärdering utifrån ett kanadensiskt beslutsperspektiv (se nedan och Tabell A2:1).

Den brittiska HTA-rapporten gjorde en litteraturgenomgång med syfte att identifiera vilka faktorer som hade störst påverkan på beräknad kostnadseffektivitet för test av Lynch syndrom. Målet var även att göra en översikt av alternativa strategier för modellbaserad analys samt att summera resultat med relevans för den brittiska sjukvårdskontexten. Rapporten presenterar metod och resultat för totalt 10 studier som bedömdes relevanta varav en var från Storbritannien. Nio av studierna analyserade program som omfattade även släktingar. Presentationen lägger störst vikt vid de fem studier som analyserade hälsovinster som vunna kvalitetsjusterade levnadsår. Övriga rapporterade endast hälsoeffekter som vunna levnadsår. Den beräknade kostnadseffektiviteten berodde på vilka dataunderlag som låg till grund för analyserna och antaganden om risk för cancersjukdom bland anhöriga, antal anhöriga som testas och omfattningen på uppföljningsprogrammet för anhöriga. Författarna konstaterade att ingen av studierna helt motsvarade de aktuella frågeställningarna i Storbritannien och att det tillkommit nya resultat från forskningsstudier och därmed behov av att uppdatera den hälsoekonomiska utvärderingen. Därför presenterade också denna HTA-rapport en egen modellbaserad hälsoekonomisk utvärdering utifrån ett brittiskt beslutsperspektiv där man vidareutvecklade och uppdaterade en av modellerna från litteraturgenomgången (se nedan och Tabell A2:1).

Hälsoekonomisk modellanalys i kanadensisk HTA-rapport

Frågeställningar

Rapporten analyserade kostnadseffektiviteten för fyra strategier för MMR-test och för dessa strategier tillämpades fem alternativa testalgoritmer (sekvenser). Strategierna avsåg möjliga urvalskriterier bland personer med kolorektalcancer. Alla algoritmer omfattar ett immunhistokemiskt test (IHC) på tumörvävnad för att hitta defekta MMR-proteiner (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Därefter skiljer algoritmerna på om och hur övriga test används i så kallad reflextestning. Test som utvärderas är BRAF och MLH1 metyleringstest där BRAF kan genomföras med två metoder (PCR eller IHC). Kartläggning av genomet genomförs när tidigare tester ger positivt utslag. De enskilda testen varierar betydligt i pris: fyra MMR test i IHC-panel CAD 61 (omkring 400 kronor), ett BRAF-PCR test CAD 350 (cirka 2 300 kronor), MLH1 metyleringstest CAD 390 (knappt 2 600 kronor) och kartläggning av genom CAD 1600 (drygt 10 500 kronor) samt genetisk rådgivning CAD 506 (drygt 3 300 kronor, CAD – kanadensisk dollar: 1 CAD = SEK 6,4643, årsgenomsnitt 2016; www.riksbanken.se).

Strategier:

- MMR testning av alla personer med CRC (universell testning)
- MMR testning av alla personer med CRC som är yngre 70 år
- MMR testning endast av personer med hög risk för Lynch syndrom enligt rBG (revised Bethesda Guidelines)
- Ingen MMR testning på någon person med CRC

Algoritmer:

- Initialt fyrpanels IHC-test (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), som följs av kartläggning av genomet om IHC-testet visar defekter i någon gen.
- Initialt fyrpanels IHC-test (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), som följs av BRAF-test om MLH1 genen är defekt eller kartläggning av genomet om MSH2, MSH6, PMS2 är defekta, eller om MLH1 har normal BRAF.
- Initialt fyrpanels IHC-test (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), som följs av MLH1 metyleringstest om MLH1 genen är defekt eller kartläggning av genomet om MSH2, MSH6, PMS2 är defekta, eller om MLH1 är defekt utan MLH1 metyleringstest.
- Flera test i samma steg: fyrpanels IHC-test (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) samt BRAF med IHC-metod. Kartläggning av genom om MSH2, MSH6 eller PMS2 är defekta eller om MLH1 är defekt och BRAF normal.
- Flera test i samma steg: fyrpanels IHC-test (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) samt BRAF med IHC-metod. Om MLH1-genen är defekt och BRAF normal, genomförs MLH1 Metyleringstest. Därefter följer kartläggning av genom om defekt upptäcks i MSH2, MSH6 eller PMS2; eller om MLH1 är defekt och BRAF utan metyleringstest.

Sammanlagt tar författarna fram 32 möjliga kombinationer av testsekvenser som de teoretiskt kan jämföra. Kombinationer av strategier och algoritmer som medför både högre kostnader och mindre patientnytta än ingen screening alls redovisas i bilagor. Huvudanalysen omfattar sju alternativa strategier som kombinerar screeningpopulation och testalgoritm:

- Ingen screening
- Hög risk enligt rBG + BRAF-IHC + MLH1 metyleringstest
- Hög risk enligt rBG + MLH1 metyleringstest
- Yngre än 70 år + MLH1 metyleringstest
- Universell testning + MLH1 metyleringstest
- Universell testning + BRAF-PCR
- Universell testning + kartläggning av genom

Modelldesign

Den kanadensiska hälsoekonomiska modellen beräknade förväntade kostnader, levnadsår och kvalitetsjusterade levnadsår i ett livstidsperspektiv. Analysen görs för screeningmodeller och behandlingsstrategier som relaterar till MMR-testning för personer med nydiagnosticerad kolorektalcancer och friska släktingar till personer med verifierat Lynch syndrom.

Modellen har flera undermoduler som hanterar screening och testning samt därpå följande moduler som hanterar konsekvenser av att patientgruppen har en högre risk att insjukna i andra cancerformer (endast kvinnor: endometrie-cancer och äggstockscancer) respektive moduler för identifikation av anhöriga med Lynch syndrom samt en modul som hanterar anhörigas förhöjda risk för kolorektalcancer respektive annan cancer. Dessa moduler omfattar kostnader och konsekvenser för patientnytta av uppföljning och behandling av diagnosticerad cancer samt påverkan på överlevnad. Modulerna för risk för framtida cancer hade en Markovstruktur med ettårs-cykler som beskriver hur införande av ett screeningprogram kan påverka framtida behov av sjukvårdsresurser, livskvalitet och överlevnad.

Modellens resultat prövas med så kallad probabalistisk känslighetsanalys och med scenarioanalyser.

Resultat

Resultaten pekar på att screeningprogram ökar de totala kostnaderna (screening, uppföljning, cancerbehandling) med i genomsnitt upp till CAD¹ 500 per person med CRC. Modellen räknar med att ett screeningprogram beroende på strategi och val av algoritm skulle kunna upptäcka mellan 5 och 8 personer ytterligare med Lynch syndrom per 100 personer som screenas. Screeningprogram förväntas medföra hälsovinster jämfört med ingen screening men dessa är begränsade. Mätt som diskonterade vunna levnadsår i ett livstidsperspektiv motsvarar det 6-10 dagar per screenad person och med livskvalitetsjustering något mindre. HTA-rapporten presenterar kostnad per vunnet levnadsår och kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår så att minst kostsamma screening alternativet jämförs med ingen screening. Övriga screeningalternativ jämförs med annat aktivt screeningalternativ rangordnat efter hälsovinsterens storlek.

HTA-rapporten drar slutsatsen att val av strategi för screening beror på hur mycket hälso- och sjukvården är villig att betala för hälsovinster. Screening enligt rGB kriterier medför låga kostnader per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Screening av personer yngre än 70 år med testet MLH1 metyleringstest innebär en kostnad på omkring CAD 21 000 per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med om urvalet av patienter som screenas med samma test görs med rGB-kriterier. Screening av alla oavsett ålder med testet MLH1 metyleringstest innebär en kostnad på omkring CAD 29 000 per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Allmän screening med BRAF-PCR eller kartläggning av genom har mycket hög kostnad i förhållande till hälsovinster jämfört med algoritmer som använder testet MLH1 metyleringstest. Priset per test är en viktig faktor i den kanadensiska analysen och spelar stor roll för höga kostnader per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för allmän testning jämfört med de riktade screeningprogrammen. Denna jämförelse speglar kanadensiska förhållanden och är inte direkt överförbara till svenska. I RS används inte MLH1 metyleringstest, skall den användas krävs att struktur upprättas för detta test med tillhörande kostnader.

Hälsoekonomisk modellanalys i brittisk HTA-rapport

Frågeställningar

Rapporten analyserade kostnadseffektiviteten för 10 definierade strategier med testalgoritmer som analyserades för införande av allmän screening. Det första alternativet var "Ingen systematisk testning för att identifiera Lynch syndrom" och utgjorde basreferens. Analyserna omfattade även subgruppsanalyser med fyra alternativa ålderskriterier för att erbjuda screening för personer med CRC samt scenarioanalyser och deterministiska känslighetsanalyser.

Strategierna avsåg möjliga kombinationer av tester som antingen som inledande test använder immunhistokemiska test (IHC) på tumörvävnad för att hitta defekta MMR-proteiner (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) eller med ett microsatellite instability – MSI-test. Båda fallen använder sedan algoritmer som omfattar olika kombinationer av alternativa uppföljningstest omfattande BRAF, MLH1 metyleringstest samt kartläggning av genomet. I sekvensiella algoritmer kan tidigare tester användas för att styra beslut om ytterligare test. De enskilda testen varierade betydligt i pris där exempelvis de grundläggande IHC- respektive MSI-testen beräknades kosta GBP 210 respektive GBP 202 (brittiska pund; motsvarande omkring 2 400 kronor). Priset för BRAF och MLH1 metyleringstest var lägre, GBP 119 respektive GBP 136 (omkring 1 400 kronor respektive 1 600 kronor). Dyrast var kartläggning av genom som kostade GBP 1276 och då tillkom också kostnaden för genetisk rådgivning (GBP 64) (tillsammans omkring 15 500 kronor, GBP – brittiska pund: 1 GBP = SEK 11,5664, årsgenomsnitt 2016; www.riksbanken.se).

¹ CAD – kanadensisk dollar. 1 CAD = SEK 6,4643, årsgenomsnitt 2016; www.riksbanken.se).

Tio strategier:

1. Ingen systematisk testning.
2. IHC fyrpanelstest (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) som följs av genetisk testning om IHC resultat är onormala.
3. IHC fyrpanelstest som följs av BRAF för att identifiera onormala MLH1 resultat. Genetisk testning om abnormalt testresultat.
4. IHC fyrpanelstest som följs av MLH1 metyleringstest för att identifiera onormala MLH1. Genetisk testning om abnormalt testresultat.
5. IHC fyrpanelstest som följs av BRAF för att identifiera onormala MLH1 resultat. Vid negativt BRAF V600E tas även MLH1 metyleringstest. Genetisk testning om abnormalt testresultat.
6. Microsatellite instability, MSI-test, som följs av genetiskt test för att få MSI-H resultat
7. MSI-test som följs av BRAF för att identifiera onormala MSI-H resultat. Genetisk testning om negativt BRAF resultat.
8. MSI-test följs av MLH1 metyleringstest för att få MSI-H resultat. Genetisk testning om negativt MLH1 metyleringstest resultat.
9. MSI-test som följs av BRAF för att identifiera onormala MSI-H resultat. Ett negativt BRAF resultat följs av ett MLH1 metyleringstest test.
10. Allmän genetisk testning (första och enda test för alla).

Strategi 3 motsvarar närmast förhållanden i RS. MLH1 metyleringstest finns inte uppsatt i RS. Vid överföring av dessa resultat till RS måste en viss ökad kostnad till följd av ökat antal genetiska analyser ställas i relation till den kostnad som skulle uppstå om klinisk patologi skulle införa MLH1 metyleringstest.

Modelldesign

Den brittiska hälsoekonomiska modellen beräknade förväntade kostnader, levnadsår och kvalitetsjusterade levnadsår i ett livstidsperspektiv (upp till 100 år). Analysen avsåg screeningmodeller med MMR-testning för personer med nydiagnostiserad CRC och friska släktingar till personer med verifierat Lynch syndrom.

Modellen omfattar en beslutsträdsdel som beskriver de alternativa teststrategierna för probanden (personen med nydiagnosticerad CRC) och i basanalysen för sex biologiska släktingar. Till denna modell kopplas en individbaserad simuleringsmodell för att beskriva uppföljning och hantering av personer som har Lynch syndrom (probander och biologiska släktingar). I den individbaserade simuleringsmodellen hanterades konsekvenser av att probanderna har en högre risk att insjukna i andra cancerformer på grund av Lynch syndrom (endometrieccancer, gynekologisk cancer) och även biologiska släktingars förhöjda risk för kolorektalcancer respektive annan cancer. Modellen inkluderar kostnader och konsekvenser för patientnytta av uppföljning och behandling av diagnostiserad cancer samt påverkan på överlevnad. Den beskriver hur införande av ett screeningprogram kan påverka framtida behov av sjukvårdsresurser, livskvalitet och överlevnad.

Modellens resultat prövas med så kallad deterministisk känslighetsanalys och med scenarioanalyser.

Resultat

Resultaten pekar på att screeningprogram ökar de totala kostnaderna (screening, uppföljning, cancerbehandling) med i genomsnitt GBP² 500 till GBP 800 per person med CRC (proband) motsvarande mellan 6 000 kronor och 9 000 kronor för algoritmerna 2-9.

² GBP – brittiskt pund: 1 GBP = SEK 11,5664 (årsgenomsnitt 2016; www.riksbanken.se).

Algoritm 10 som innebar screening med kartläggning av genom hos alla probander och anhöriga som ökade kostnaden per proband med knappt GBP 1 500 (17 000 kronor). Screeningprogram förväntas medföra hälsovinster jämfört med ingen screening motsvarande mellan 0,7 och 0,83 kvalitetsjusterade levnadsår per 100 screenade personer (diskonterat). HTA-rapporten presenterar kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för respektive screeningstrategi jämfört med ingen screening samt inbördes jämfört med andra screeningstrategier.

HTA-rapporten drar slutsatsen att alla screeningalgoritmer som omfattar sekvensiell testning och använder kartläggning av genom endast då andra test visar onormala värden kan vara kostnadseffektiva jämfört med ingen screening om betalningsviljan för ett kvalitetsjusterat levnadsår är GBP 20 000 (omkring 230 000 kronor). Vid en inbördes jämförelse och val mellan olika strategier för screening är det flera av de sekventiella strategierna som domineras av minst en av de andra, det vill säga ger mindre hälsovinster och är dyrare. Efter den inbördes jämförelsen återstår endast screeningstrategierna med algoritmerna 2, 3 och 5. Alla dessa omfattar ett IHC-test och strategierna 3 och 5 lägger till ytterligare test innan en eventuell kartläggning av genom. Den mest kostnadseffektiva strategin enligt analysen var den sekventiella tumörbaserade testningen som inkluderade IHC fyrpanelstest, BRAF och MLH1 metyleringstest (algoritm 5) som kostade omkring GBP 11 000 (omkring 130 000 kronor) per kvalitetsjusterat levnadsår med analysens uppställning.

Subgruppsanalyserna visade att även screening med åldersgränser också var kostnadseffektivt på ungefär samma nivå. Detta beroende på att en riktad screening utifrån ålder skulle påverka antalet personer som erbjuds test och därmed minskar kostnaderna men även hälsovinster.

Scenarioanalyser och känslighetsanalyser visar att antagande om kostnaden för koloskopi, samt pris per MSI- och IHC-test, de två inledande testen som används för alla, är en viktig faktor i den brittiska analysen. Andra antagen som påverkade analysen av kostnadseffektiviteten var tillförlitligheten i de tumörbaserade testen, acceptansen för genetisk rådgivning och kartläggning av genom, samt antalet anhöriga som var aktuella för test. Även effektiviteten i uppföljningen med koloskopi samt vilken livstidsrisk för koloncancer som personer med Lynch syndrom har spelar in.

Referenser

1. Ladabaum U, Ford JM, Martel M, Barkun AN. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2015;149:783-813.
2. Möller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66:464-72.
3. Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, Jones-Hughes T, Coelho H, Cooper C, et al. A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. *Health Technol Assess* 2014;18(58).
4. Vårdprogram för hereditär non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). Onkologiskt centrum, Södra sjukvårdsregionen 2005.
5. Hampel H, de la Chapelle A. The search for unaffected individuals with Lynch syndrome: do the ends justify the means? *Cancer Prev Res* 2011;4:1-5.
6. Assassi N, Blackhouse G, Campbell K, Gaebel K, Hopkins R, Jagthisawaran J, et al. DNA mismatch repair deficiency tumour testing for patients with colorectal cancer: a health technology assessment. Ottawa: CADTH; 2016 Aug. (CADTH optimal use report; vol 5, no.3b).
7. Snowsill T, Coelho H, Huxley N, Jones-Hughes T, Briscoe S, Frayling IM, Hyde C. Molecular testing for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2017;21(51).
8. NICE diagnostic guidance. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer. NICE February 2017.
9. DNA mismatch repair deficiency tumour testing for patients with colorectal cancer: recommendations. Ottawa: CADTH; 2016 Aug. (CADTH optimal use report; vol. 5, no. 3d).
10. Sepulveda A, Hamilton S, Allegra C, Grody W, Cushman-Vokoun A, Funkhouser W, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2017;19:187-225.
11. Socialstyrelsens statistikdatabas, Cancerregistret, ICD 7 koder 153 tjocktarm och 154 ändtarm och anus.