
Notat

Om bestillingen

Folkehelseinstituttet har utarbeidet dette notatet som følge av en bestilling mottatt fra Bestillerforum RHF på bakgrunn av et forslag fra Helsedirektoratet ([ID 2018_02](#)). Helsedirektoratet ønsker å få avklart konsekvensene av eventuelt å heve aldersgrensen for BRCA testing av kvinner med insident brystkreft fra 50 til 60 år. Bestillerforum RHF har derfor bedt FHI om en vurdering av hvilke aspekter av problemstillingen som en metodevurdering av tiltaket bør dekke. Tiltaket omfatter kvinner med insident brystkreft som ikke er omfattet av kriteriene for gentesting knyttet til pasientens familiehistorie.

Helsedirektoratet etterlyser i sitt forslag et anslag på hvor mange flere kvinner med insident brystkreft som vil få tilbud om gentest samt hvor mange flere kvinner med arvelig brystkreft som vil bli oppdaget om aldersgrensen heves. I tillegg til en beregning av tiltakets kostnader og nytte ønsker Helsedirektoratet en vurdering av hvilke konsekvenser dette vil kunne få for pasienten selv og eventuelle pårørende: Vil det påvirke behandlingstilbudet til pasienter med insident brystkreft i alderen 50 til 60 år om aldersgrensen for BRCA testing heves?

Folkehelseinstituttet har sett det som et sentralt poeng å avklare hvilke ekstra kunnskap en eventuell metodevurdering vil kunne tilføre på kort sikt. Med andre ord: I hvilken utstrekning er det kunnskapshull/usikkerhet knyttet til problemstillingen? For å kaste lys over dette har FHI innhentet informasjon fra det medisinske genetiske fagmiljøene i de regionale helseforetakene via en kortfattet spørreundersøkelse. I tillegg har vi gjennomført et begrenset litteratursøk (håndsök) og laget et kostnads-overslag basert på dette, samt innhentet informasjon om gitte forutsetninger.

Kriteriene slik de praktiseres i dag

Om alderskriterier for gentesting av pasienter med kreft heter det i Helsedirektoratets retningslinjer (1)

- gentesting for mutasjoner eller andre feil i BRCA1 og BRCA2 tilbys alle kvinner som får brystkreft før de fyller 50 år, uavhengig av familiehistorie.
- gentesting tilbys alle kvinner som får eggstokkreft før de fyller 70 år, uavhengig av familiehistorie

Kriteriene for testing som følge av av familiehistorie er som følger

- påvist mutasjon i BRCA1 eller BRCA2 hos en nær slektning
- kvinnen har en eller flere førstegradsslektninger som fikk brystkreft før 50 år
- flere tilfeller av brystkreft i familien
- både brystkreft og eggstokkreft i familien
- flere tilfeller av bryst- eller eggstokkreft hos andre - eller tredjegradslektninger på farssiden

Hvor mange flere kvinner vil få tilbud om testing?

Hvor mange flere kvinner med insident brystkreft vil få tilbud om gentest?

Ifølge tall fra Kreftregisteret (2) var det i gjennomsnitt 779 nye brystkrefttilfeller per år blant kvinner i aldergruppen 50-60 år i perioden 2012-2016. Opplysninger fra det medisinske genetiske fagmiljøet i de regionale helseforetakene (se vedlegg 1) tilsier at så godt som alle i dette aldersspennet vil få tilbud om genetisk testing dersom aldergrensen heves.

Hvor mange av disse pasientene som vil teste positivt for en BRCA1/2 mutasjon har vi ikke noe entydig svar på. Tall fra Grindedal et al (3) fra Oslo universitetssykehus, Ullevål (kohort 1), gir en prevalens på 2,5 %. Helse Vest oppgir på sin side en andel på 1 %, mens de øvrige fagmiljøene antar at andelen ligger under 5 % eller viser til manglende aldersrelaterte data. Legger vi det høyeste tallet, 2,5 % til grunn får vi et totalt årlig antall oppdagede kvinner med BRCA 1/2 mutasjoner blant kvinner med brystkreft på 19,5 i aldergruppen 50-60 år. Disse kvinnene vil mest sannsynlig bli tilbudt å blitt testet med MILPA (Multi Ligation Prober Amplifikasjon) og DNA-sekvensering.

BRCA status og behandling av kvinner med brystkreft

Tilbakemeldinger fra fagmiljøene tilsier videre at BRCA status får en stadig større betydning for behandlingen av pasienter med brystkreft, også i aldersgruppen 50-60 år. En avgjørende faktor er uansett i hvilket stadium brystkreften er diagnostisert: I et tidlig stadium (kurativ situasjon) vil det ved påvist BRCA1/2 mutasjon være anbefalt at pasienten får fjernet begge brystene (mastektomi og rekonstruksjon) samt eggstokkene. Dersom pasienten har lokalavansert brystkreft (høyrisikopasienter

med stor svulst i brystet eller utbredt spredning til lymfeknuter i armhulen) vil dette kunne medføre endret neoadjuvant cellegiftbehandling med skifte til platina cellegift. I metastatisk fase vil anbefalingen også være endring av anbefaling av 1. linjebehandling til platina cellegift. Ifølge medisinsk genetiker Høberg Vetti (Helse Vest RHF) vil PARP hemmere i 2. linjes behandling sannsynligvis bli godkjent i EMA innen 1-2 år, denne kan gi mindre bivirkninger enn cellegift og bedre progresjonsfri overlevelse ved kimcelle BRCA1/2 mutasjon. Ett metodevarsel på PARP hemmeren Olaparib ([ID 2018_044](#)) for akkurat denne indikasjonen er nylig levert inn til Nye Metoder.

Konsekvenser for familiemedlemmer

Dersom en pasient tester positivt for en BRCA mutasjon vil det være naturlig at også familiemedlemmer vil ønske å teste seg. Ifølge en rapport fra Helsedirektoratet fra 2008 (4) vil det kunne dreie seg om 2-3 familiemedlemmer per testpositiv pasient. Det medisinske genetiske fagmiljøet mener at dette tallet kan variere noe avhengig av familiestørrelse. I Grindedal og medarbeideresstudie (kohort 1 og 2 samlet, OUH-U) (3) ble 2,4 slektninger testet per brystkreftpasient i studiepopulasjonene (gjennomsnittsalder 46 år). Også Grindedal påpeker at disse tallene ventes å øke etter hvert som flere slektninger henvender seg for testing. I en relativt nylig utført helseøkonomi analyse av BRCA testing av Norum og medarbeidere (5) forutsatte de at 4 familiemedlemmer ble testet per brystkreftpasient. Tar vi utgangspunkt i disse to tallene kan vi beregne antallet testede slektninger til å ligge et sted mellom 47 ($2,4 \times 19,5$) og 78 ($4 \times 19,5$).

Av de gjennomsnittlige 2,4 slektningene som ble testet i Grindedal 2017 ble gjennomsnittlig 1 ny kvinne diagnostisert med en BRCA mutasjon pr familie. Med andre ord oppdaget man en mutasjon i en slektning for hver mutasjon i en indekspasient med brystkreft. Dette gir dersom vi ekstrapolerer og antar 4 familiemedlemmer testet per indekspasient (som over) får vi et anslag på mellom 19,5 og 32,5 ($1/2,4 \times 4 \times 19,5$).

Personer med VUS (Variant of Uncertain Significance) blir ifølge famgiltjøene ikke fulgt opp. Generelt gis det ingen oppfølging før fylte 25 år utover eventuelle lærings- og mestringskurs selv om en mutasjon er påvist, med mindre det er særskilte grunner for det (som forekomst av brystkreft i ung alder i familien). Fra 25 års alder får man tilbud om oppfølging i tråd med anbefalingene i Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk og behandling av brystkreft. Dette innebærer tilbud om risikoreducerende tiltak som fjerning av brystene (mastektomi med rekonstruksjon) eller årlige kontroller med mammografi og MRI. Ved 35 års alder – eller når man har fått de barna man ønsker seg – er det anbefalt å fjerne eggledere og eggstokker.

Opplysninger fra fagmiljøene tyder dessuten på at de fleste ønsker årlig oppfølging med mammografi og MRI fra 25 års alder, men at det er en stigende interesse for risikoreduserende tiltak. Profylaktisk mastektomi synes å være mest etterspurt etter fylte 30 år, det anslås at ca. 70 % benytter seg av dette. Når det gjelder fjerning av eggstokkene, anslås det at 90 % vil følge denne anbefalingen etter fylte 35 år.

Helseøkonomiske aspekter

På bakgrunn av anslagene beskrevet over samt informasjon fra fagmiljøene er det mulig å gjøre noen enkle «bakpå servietten» beregninger. Vi har gjort dette i et forsøk på å beskrive tiltakets helseøkonomiske aspekter. Det er imidlertid på sin plass å vise til at det nylig er gjort en modellbasert analyse på temaet av Norum og medarbeidere (5), med utgangspunkt i data fra studien fra OUS Ullevål studien som også Grindedal (3) har rapportert fra. I Norum sin helseøkonomiske analyse fant de en strategi der man BRCA testing av pasienter med brystkreft og deres familiemedlemmer var kostnadseffektiv (euro 40 503 per vunnet leveår) sammenlignet med en strategi der testing utføres på basis av pasientens familiehistorie.

Vi har i vårt eget enkle overslag først og fremst konsentrert oss om kostnader da vi ikke har nok informasjon eller kapasitet til å beregne helsegevinst i form av kvalitetsjusterte leveår. Gentesting (MILPA og sekvensering) av 779 kvinner med brystkreft anslås å koste NOK 6,6 millioner per år. Antar vi at alle disse i samband med testen får en konsultasjon for veiledning av behandlende spesialist, blir det totale kostnaden NOK 7,7 millioner per år for brystkreftpasientene i aldergruppen 50-60 (se vedlegg 2, tabell 1)

Dernest har vi antatt at mellom 47 og 78 familiemedlemmer (vedlegg 2, tabell hhv. 2a og b) vil bli testet og motta genetisk veiledning. Dette gir en samlet kostnad i størrelsesorden NOK 63 000 til NOK 106 000 for familiemedlemmer. Av disse vil henholdsvis 19,5 og 32,5 teste positivt ved ved 2,4 og 4 familiemedlemmer testet per brystkreftpasient. Vi har ingen informasjon som kan underbygge realistiske forsteninger om aldersspredningen til testpositive familiemedlemmer. Derfor – for å gjøre beregningen enkel – har vi antatt at gjennomsnittsalderen til familiemedlemmet er 25 år. Vedkommende antas å bli fulgt opp med mammografi og MRI i 10 år fram til 35 års alder. Kostnadene for dette, (vedlegg 2, tabell 2c) er hentet fra Tjelle og medarbeidere (6). Etter at de ti årene er omme antas pasienten å gjennomføre risikoreduserende tiltak i form av mastektomi med rekonstruksjon. Kostnader knyttet til fjerning av eggledere og eggstokker er holdt utenfor beregningen. Med 4 % diskonteringsrate blir nåverdien av 10 års oppfølging etterfulgt av kirurgiske tiltak (profylaktisk mastektomi) på NOK 173 000 per pasient. Totalt blir da kostnadene

for testing og oppfølging av familiemedlemmer på henholdsvis NOK 3,4 eller 5,7 millioner med testing av 2,4 eller 4 pasienter per brystkreftpasient (tabell 2a og 2b, vedlegg 2).

De samlede kostnadene - gitt forutsetningene beskrevet over – for tiltaket er beregnet til å ligge et sted mellom NOK 11 og 13 millioner (vedlegg 2, tabell 3a og b). Dette innebærer årlig gentesting av 779 kvinner med brystkreft samt gentesting og oppfølging av hehholdsvis 19,5 eller 32,5 av deres familiemedlemmer i ti år etterfulgt av profylaktisk mastektomi med rekonstruksjon.

At familiemedlemmene gjennomfører risikoredusernde tiltak innebærer at man kan forvente at en lavere forekomst av brystkreft over livsløpet til disse pasientene. Gitt en akkumulert brystkreftfrisiko blant BRCA1 og BRCA2 pasienter på 32,6 % (6) gir dette henholdsvis 6,3 og 10,6 unngåtte krefttilfeller i en populasjon på henholdsvis 19,5 og 32,5 pasienter. Kobler vi disse tallene med gjennomsnittlige ti-årige behandlingskostnader for pasienter med brystkreft utarbeidet av Måger og medarbeidere (7) får vi totale kostnader for unngåtte krefttilfeller på NOK 2 og NOK 3,4 millioner (vedlegg 2, tabell 3a og b).

Trekker vi disse tallene fra tiltakets bruttokostnader (testing og oppfølging) og deler på antall unngåtte brystkerfttilfeller får vi nettokostnader per unngått tilfelle på NOK 1,4 millioner og NOK 948 000 med henholdsvis 2,4 og 4 familie-medlemmer testet per brystkreftpasient. Kostnden går altså ned jo flere som lar seg teste fordi kostnaden knyttet til brystkreftpasientene er den samme (vedlegg 2, tabell 3a og b). Vi vet ikke hvor mange gode leveår tiltaket genererer, men med en gjennomsnittlig overlevelse på 82% etter 10 år er det rimelig grunn til å anta at det vil være innenfor rammen av det som anses som kostnadseffektivt i Norge. Vi tar forbehold om at noen av kostnadene i vårt anslag vil være basert på takster, og ikke nødvendigvis representerer reelle kostnader.

Diskusjon

Tilbakemeldinger fra fagmiljøene tilsier at det ikke er medisinske motforestillinger mot en eventuell heving av aldersgrensen, snarere tvert imot: Det er rimelig grunn til å tro at BRCA status vil kunne påvirke behandlingen positivt, men at virkningsgraden er avhengig av diagnosetidspunkt. Betydningen kan ventes å øke i framtiden. Det framkommer ingen bekymring fra fagmiljøenes side hva gjelder en eventuell fare for falske positive og det vises til at hurtigtester ikke lenger er i bruk. Ifølge Grindedal (3) vil et «tak» på 60 år innebære at oppdager en stor andel av mutasjonshos kreftpasienter. I Grindedals studie ble det påpekt at halvparten av dagens

brystkreftpopulasjon ikke hadde familiehistorie med bryst- eller overialcancer, som illustrere hvor utfordrende preventive testing kan være.

Når det gjelder antall familiemedlemmer som vil bli testet som følge av at en av deres slektninger med brystkreft har en BRCA1/2 mutasjon er det vanskelig å tallfeste utover å vise til at fagmiljøene selv mener det etter hvert vil bli større enn 2 til 3 personer. Vi kan heller ikke med sikkerhet si noe om aldersfordelingen blant familiemedlemmer som tester positivt.

En oppsummering av effekt av tiltaket vil kunne ta med flere nasjonale og internasjonale studier og utvide kunnskapsgrunnlaget. Dette fordrer imidlertid at samme tiltak er gjennomført andre steder, noe vi ikke har sett studier på i våre raske hånd søk. I en fullstendig helseøkonomis analyse vil man kunne beregne kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår, noe som gjør det mulig å sammenligne med andre tiltak. Det vil vært mulig å gjennomføre sensitivitetsanalyser knyttet til forutsetninger og usikre parameter, som for eksempel antall familiemedlemmer testet per indeks pasient. En slik analyse kan gi et mer presist resultat enn de enkle beregningene som er beskrevet i dette notatet. Vi henviser til arbeidet utført av Norum og medarbeidere (5) som eksempel på en fullstendig analyse på området.

Konklusjon

På bakgrunn av fagmiljøenes tilbakemeldinger, gjennomgang av noe faglitteratur samt enkle helseøkonomiske beregninger konkluderer vi som følger: En metodevurdering vil sannsynligvis ikke på kort sikt og i betydelig grad kunne tilføre relevant ny kunnskap som kan belyse problemstillingen. Vi ser imidlertid et behov for flere primærstudier som tar for seg i hvilken grad familiemedlemmer vil la seg teste samt hvordan disse blir fulgt opp.

Vedlegg 1: Spørreskjema med svar fra de regionale helseforetakene

Spørreskjema, Utvidelse av aldersgrense BRCA testing

(Helse Sør-Øst har ikke svart på skjemaet, men Eli Marie Grindedal har svart utførlig på oppfølgingsspørsmål i forbindelse med studien utført i den regionen som er referert her). Fra de øvrige regionale helseforetakene har følgende vært kontaktpersoner:

Helse Vest: Hildegunn Høberg-Vetti, Overlege, Regionalt kompetansesenter for arvelig kreft
Haukeland universitetssjukehus

Helse Midt: Lars Fr. Engebretsen, Overlege, Avdeling for medisinsk genetikk, St. Olavs hospital

Helse Nord: Nina Strømsvik, Leder Kompetansesenter for arvelig kreft
Medisinsk genetisk avdeling
Universitetssykehuset i Nord-Norge

1. a) Navn, kontaktperson for innsending:

b) Helseregion:

(Sett kryss ved siden av svaret)

Helse Midt

Helse Nord

Helse Sør-Øst

Helse Vest

2. *Ifølge Kreftregisteret (Cancer in Norway, 2016) var det i gjennomsnitt 779 kvinne per år i aldersgruppen 50-60 som fikk påvist brystkreft (BC) per år i perioden 2012-2016.*

Hvor mange kvinner i denne gruppen anslår du vil være aktuelle for gentesting for BRCA1/BRCA2 mutasjonene i din helseregion?

Helse Vest: Alle

Helse Midt: Har forespurt brystkirurgene her på St.Olav som ber oss om å kontakte Kreftregisteret for å få denne informasjonen.

Vi kan anslå omkring 120 i året, men dette er et usikkert anslag.

Helse Nord: I tidsrommet 2012-2016 ble 444 kvinner i aldersgruppen 50-60 år diagnostisert med brystkreft i vår helseregion. Anslagsvis 90% av disse vil ønske gentest

3. *Gi et prosentvis anslag på andelen kvinner med påvist BC i din helseregion som ikke ønsker gentesting.*

Helse Vest: Dette har vi ikke sikre tall på. Det avhenger av hvordan tilbudet om gentest blir formidlet. Anslagsvis 20-30 % som ikke ønsker gentesting?

Helse Midt: Brystkirurgene forteller at det er svært få som ikke ønsker gentesting så denne prosentandelen er svært lav. Noen ønsker mer informasjon før de tar stilling til det og blir da henvist til oss. Etter å ha vært her takker så godt som alle ja til gentesting.

Helse Nord: Anslagsvis <10%

4. *Hvilke(n) gentest(er) benyttes? Oppgi navn, og hvis flere, antall:*

Helse Vest: BRCA1 og BRCA2: full sekvensering og kopitallsanalyse (MLPA)

Helse Midt: Genpaneltest miSeq. Ved hasteanalyse: sangersekvensering.

Helse Nord: NGS. Sekvensering av BRCA1 og BRCA2. I tillegg utføres MLPA av begge gener.

5. *Hvor mange pasienter med BRCA1/BRCA2 mutasjoner forventer man å finne blant kvinner med påvist BC i aldergruppen 50-60 år?*

Helse Vest: 1 %

Helse Midt: Dette har vi ikke noen tall på.
i aldergruppen 50-60 år?

Helse Nord: Anslagsvis <5%. Vi har ikke tallmateriale på dette.

6. *Hvor stor andel av dem som testes i din region vil kunne regnes som falsk positive?*

Helse Vest: Ingen, gitt de tolkningskriteriene vi har.
(Hurtigtest for de vanligste mutasjonene brukes ikke lenger)
Helse Midt: Ikke aktuelt

Helse Norde: Vi benytter ikke hurtigtest.

7. *Tilsvarende, hvor stor andel regnes som falsk negative?*

Helse Vest: Kanskje 5 % fordi vi (og heller ingen andre) påviser alle «genfeil» i BRCA1 og BRCA2. Hurtigtest for de vanligste mutasjonene brukes ikke lenger)

Helse Midt: Ikke aktuelt

Helse Nord: Ved bruk av hurtigtest for 30 kjente mutasjoner i BRCA1 og BRCA2 (som tidligere ble benyttet ved HUS) vil 32% av BRCA2 og 21% av BRCA1 genfeil ikke bli oppdaget. Vi benytter oss derfor ikke av hurtigtester i vår region.

8. *Hva er gentestens kostnad? Hvis flere alternativer, angi kostnad per alternativ*

Helse Vest: 8.500 kr

Helse Midt: Henviser til beregninger som HUS og OUS utførte nylig på oppdrag fra HDir (ifm NLK)

Helse Nord: Viser til arbeidet som ble utført av HUS og OUS på oppdrag fra bestillerforum.

9. *Hva koster genetisk veiledning med en medisinsk genetiker?*

Helse Vest: Reell kostnad har i Sverige blitt beregnet til ca 10 000 kr. Vi kjenner ikke til tilsvarende beregninger i Norge. Vi får i dag refundert kr 370 per pasientkonsultasjon + kr 345 i egenandel

Helse Midt: Vi har ikke beregnet kostnad for genetisk veiledning verken av medisinsk genetiker eller genetisk veileder (som utfører de fleste veiledninger innen arvelig brystkreft)

Helse Nord: Takst for genetisk veiledning av en kvinne med brystkreft er Kr: 1370 + egenandel på kr 345,-. Totalt: Kr 1715,-

I tillegg utredes familien mhp familiehistorie før veiledningen finner sted. Dette involverer bruk av ressurser i form av verifisering av diagnoser i familien fra kreftregisteret, timeinnkalling etc. (lønn til merkantilt personale og klinikere). Det er også store geografiske avstander å reise for å komme til genetisk veiledning (reisekostnader).

Genetisk veiledning ved prediktiv testing av kvinner (som ikke har kreft) er Kr: 738 + 345 i egenandel. Totalt: Kr: 1083,-

Genetisk veiledning ved prediktiv testing av menn (som ikke har kreft) er Kr: 369 + 345 i egenandel. Totalt: Kr: 714,-

10. *Vil testresultatet kunne få konsekvenser for behandlingen av indekspasienten (kvinnen mellom 50 og 60 med påvist brystkreft? Beskriv i så fall disse:*

Helse Vest: I kurativ situasjon: Påvist BRCA1/2 mutasjon vil medføre kirurgisk at pasienten anbefales å fjerne begge brystene og eggstokkene. For pasienter med lokalavansert brystkreft (høyrisikopasienter med stor svulst i brystet eller utbredt spredning til lymfeknuter i armhulen) vil BRCA1/2 mutasjon medføre endret neoadjuvant cellegiftbehandling med skifte til platinum cellegift.

I metastatisk situasjon: Påvist BRCA1/2 mutasjon vil medføre endret anbefaling av 1. linjes cellegiftbehandling til platinum cellegift. Videre fra 2. linjes behandling vil der innen 1-2 år sannsynlig bli godkjent for bruk i EU tablettbehandling med PARP hemmere, som gir langt mindre bivirkninger enn cellegift og bedre progresjonsfri overlevelse ved kimcelle BRCA1/2 mutasjon.

Helse Midt: Brystkirurgene her på St.Olav svarer følgende: Ja, testresultatet vil få betydning for behandling av indekspasient. Ved positiv gentest, vil hun få tilbud om profylaktisk kontralateral mastektomi og rekonstruksjon. Har det blitt gjort brystbevarende på syk side, vil det her også bli gitt tilbud om mastektomi og rekonstruksjon før evt. strålebehandling. Det er altså ikke tvingende nødvendig å få svaret før kirurgi iverksettes, vi kan justere underveis. I mange tilfeller er det lurt å få unna kjemoterapi før man gjør resten av kirurgien.

I tillegg kan det ha betydning for valg av cellegift ved residiv.

Helse Nord: Det anbefales risikoreduserende fjerning av eggstokker og eggledere. Noen kvinner velger å fjerne kjertelvev i brystene fremfor brystbevarende kirurgi pga høy risiko for ny brystkreft. En ønsker heller ikke å gjøre stråling da dette kan være til hinder for rekonstruksjon av bryst. De vil også få tilbud om mammografi og MR av evt. gjenværende bryst. Ved cytostatikabehandling før operasjon vil det gis tilleggsbehandling ved påvist BRCA mutasjon.

11. *I en rapport fra Helsedirektoratet om BRCA-testing fra 2008 antas det (s. 9) at to til tre familiemedlemmer vil ønske gentesting dersom indekspasienten har en BRCA mutasjon.*

a) Gjelder denne antagelsen fortsatt?

Helse Vest: Dette har vi ikke gjort opp tall på hos oss. Det kan variere veldig, i store familier kan det dreie seg om ca 10 pers.

Helse Midt: I de fleste familiene vil det over tid være flere enn dette etter hvert som informasjon går ut i familien. «To til tre» mener vi er et for lite anslag.

Helse Norde: Vi erfarer økt etterspørsel etter veiledning og testing fra familiemedlemmer ved påvist BRCA mutasjon i familien. Antall personer varierer ut fra familiens størrelse, og i en del familier vil dette antallet være betydelig høyere. Familie-medlemmer tar gjerne kontakt over tid. Informasjon om familiens mutasjon passer også til neste generasjon som søker genetisk veiledning og testing når de nærmer seg risikoalder (eller har døtre i aktuell alder). En bør derfor også se på dette i et lengre tidsperspektiv

11 b). Hvor stor andel anslår du vil ønske genetisk veiledning, men ikke testing?

Helse Vest: < 10 %. De aller fleste som har 25-50 % risiko for å ha arvet familiens genfeil vil ønske gentesting etter genetisk veiledning.

Helse Midt: Svært liten andel. Unntak kan for eksempel være aktuelle menn uten egen barn der det er genfeil i BRCA1-genet.

Helse Nord: <10%. Unge kvinner vil noen ganger avvente testing inntil de nærmer seg alder for kontrollopplegg (25 år).

12. Hvilken oppfølging får mutasjonsbærere pr idag ved ditt helseforetak? Skill mellom VUS (uklart om mutasjonen har høy penetrans) og kjente mutasjoner med høy penetrans og anslå at kvinne er 18 år ved kontakt.

Helse Vest: VUS – ingen oppfølging.

Helse Vest: Genfeil – vanligvis ingen oppfølging ved 18 år. Alle som får påvist genfeil får imidlertid tilbud om å delta på et lærings-og mestringskurs, vanligvis ca ett år etter påvist genfeil. Fra 25 år tilbud om oppfølging som angitt i Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk og behandling av brystkreft.

Helse Midt: Det er særdeles sjelden at ei jente på 18 år får brystkreft og anslår her at det er snakk om prediktiv testing. Vi gjør ikke prediktiv testing med tanke på en VUS. Vi vil også ofte forsøke å utsette gentesting til man nærmer seg alder for oppstart av kontroller, som vanligvis er ved 25 års alder.

Vi kaller heller ikke de med påvist VUS mutasjonsbærere. Hvis det påvises en VUS hos ei jente på 18 år vil det ikke få praktiske konsekvenser. Hun vil bli bedt om å kontakte oss om en 5 års tid for en ny vurdering

Påvisning av en kjent mutasjon med høy penetrans hos ei jente på 18 år vil heller ikke ha noen praktisk betydning før hun blir 25 år (såfremt det ikke er tilfeller med ekstremt ung brystkreft i familien). Hun anbefales å kontakte oss når hun nærmer seg 25 år for å bli henvist til årlig mammografi og MR. Hun kan også hvis hun ønsker det bli henvist til plastikkirurg for bilateral risikoreduserende kirurgi. Alder for dette diskuteres i hvert enkelt tilfelle.

Videre anbefales hun etter 35 års alder risikoreduserende fjerning av eggstokker og eggledere.

Helse Nord: Ved VUS tilbys ikke prediktiv testing eller kontrollopplegg.

Ved sikker kjent sykdomsgivende mutasjon anbefales risikoreduserende fjerning av eggstokker og eggledere fra 35-40 årsalder, eller når man har fått de barn man ønsker seg. Alle tilbys henvisning til gynekolog for oppfølging inntil de eventuelt velger

å gjøre risikoreduserende fjerning av eggstokker. Dette vil trolig endres i revidert handlingsprogram da dette ikke har noen dokumentert effekt. Det tilbys årlig mammografi og MR fra 25 års alder. Det er ingen årlige brystkontroller før 25 års alder med mindre det er usedvanlig tidlig debut av brystkreft i familien. Det er også senere mulig å gjøre risikoreduserende fjerning av kjertelvev i brystene.

13. *Hvor mange (anslag) ønsker ikke profylaktisk kirurgi og ønsker MRI/mammografi oppfølging som starter ved 25 år. Får disse kvinnene noen oppfølging før MRI/mammografi oppfølging, årlig kontroll etc.*

Helse Vest: De aller fleste ønsker kun MRI/mammografi fra 25 år. Det gis ingen kontroller før 25 år. Profylaktisk mastektomi er mest etterspurt etter 30 års alder.

Helse Midt: I utgangspunktet ikke oppfølging før 25-års alder, unntak hvis det har vært tilfeller av brystkreft i familien før 25 års alder – noe som heldigvis er svært sjeldent.

Stadig økende antall som ønsker kirurgi, men alder er litt varierende. Mange ønsker å ha fått de barna de skal ha og ammet osv. Flere unge som ønsker kirurgi. Eldre kvinner som får påvist genfeil heller mer mot å gå i kontroller.

Anslår at omkring 70 prosent ønsker profylaktisk mastektomi. Når det gjelder eggstokker/ eggledere, anslår vi at de aller fleste ønsker dette når de når anbefalt alder; vi vil anslå 90 %.

Helse Nord: Det er ingen brystkontroller før 25 års alder med mindre det er usedvanlig tidlig debut av brystkreft i familien.

14. *Hvor mange (anslag) ønsker profylaktisk kirurgi og hvilken oppfølging får disse kvinnene inntil de blir 35-40 år ved profylaktisk kirurgi.*

Helse Vest: Langt de fleste (ca 90 %?) ønsker profylaktisk mastektomi fra 30-40 års alder eller senere (mindre etterspurt blant dem i høyest alder). Før gjennomføring av mastektomi får kvinnene tilbud om årlig mammografi/MRI fra 25 år. Opp mot 100% ønsker profylaktisk salpingo-ooforektomi ved 35-45 års alder.

Helse Midt: Bryst: årlig mammografi/MR-bryst fra 25 års alder

Eggstokker: i utgangspunktet ingen oppfølging, men kan tilbys samtale/undersøkelse hos gynekolog tidligere.

Helse Nord: Ved sikker kjent sykdomsgivende mutasjon anbefales risikoreduserende fjerning av eggstokker og eggledere fra 35-40 årsalder, eller når man har fått de barn man ønsker seg. Alle tilbys henvisning til gynekolog for oppfølging inntil de eventuelt velger å gjøre risikoreduserende fjerning av eggstokker. Dette vil trolig endres i revidert handlingsprogram da dette ikke har noen dokumentert effekt.

Det tilbys årlig mammografi og MR fra 25 års alder. Det er ingen årlige brystkontroller før 25 års alder med mindre det er usedvanlig tidlig debut av brystkreft i familien. Det er også senere mulig å gjøre risikoreduserende fjerning av kjertelvev i brystene.

De fleste starter med å gå i kontroller mens de vurderer muligheten for risikoreduserende kirurgi. Dette er en beslutningsprosess over tid.

Vi ser en stor økning i antallet som ønsker henvisning til risikoreduserende fjerning av kjertelvev i brystene, men har så langt ikke konkrete tall. BDS i Tromsø rapporterer at ca. 1 kvinne (mutasjonsbærer) pr. måned avbestiller mammografi/MR pga. at hun har gjennomgått kirurgi. Vi har ingen konkrete tall fra BDS i Bodø.

Vi tilbyr lærings og mestringskurs til alle kvinner som får påvist sykdomsgivende genfeil i BRCA1 og BRCA2
Experience of Norwegian Female BRCA1 and BRCA2 Mutation-Carrying Participants in Educational Support Groups: a Qualitative Study.
Myklebust M, Gjengedal E, Strømsvik N.
J Genet Couns. 2016 Dec;25(6):1198-1206. Epub 2016 Apr 19.

15. *Alle kvinner med nyoppstått eggstokkreft blir gentestet. Bør det vurderes om menn med prostatakraft inntil en viss alder også bør gentestens? I tilfelle hvilken alder?*

Helse Vest: Alder alene er ikke et godt kriterium for gentest av menn med prostatakraft. Andre forhold må tillegges vekt, som metastatisk sykdom, annen kreftsykdom og familiehistorie.

Helse Mdt: I våre retningslinjer får menn med prostatakraft før de blir 55 tilbud om gentesting.

Helse Nord: Ja. <65 års alder.

16. *Får en positiv test for BRCA mutasjoner behandlingskonsekvenser for eggstokk og prostatakraft?*

Helse Vest: BRCAmut kvinner med eggstokkreft vil ved platinum-sensitive residiv få tilbud om vedlikeholdsbehandling med PARP-hemmer etter avsluttet behandling med kjemoterapi.

Helse Midt: Eggstokk: ja – PARP-inhibitor er godkjent som vedlikeholdsbehandling ved residiv.

Helse Nord: Ved eggstokkreft: Beslutningsforum behandlet dette i møte 19.10.2015 og konkluderte med at Olaparib (Lynparza) kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs eggstokkreft.
I tillegg har kvinnene betydelig økt risiko for å utvikle brystkreft, og bør få tilbud om kontrollopplegg og evt.kirurgi.

Prostatakraft kan være knyttet til både genfeil i BRCA2 og til Lynch syndrom.
Påvist BRCA2 genfeil kan i ha betydning i form av tidligere intervensjon/oppfølging.
Identifisering av slike genfeil vil også ha betydning for kvinnelige familiemedlemmer som har høy risiko for bryst og eggstokkreft dersom de har samme genfeil.
Ved Lynch syndrom vil det også være høy risiko for tykktarmskreft og kreft i øvre urinveier hos menn.

17. *Hvilke andre gentester tenker RHF å utvide, for eksempel gentest Lynch syndrom ved endometriekreft? testes da også tilsvarende for Lynch syndrom ved tarmkreft? Er det satt aldersgrense for gentesting?*

Helse Vest: Per i dag tilbys ved Helse Bergen MSI-analyse av tumorvev hos alle som får kolorektal kreft før 60 år, jf handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft. Tilsvarende er ennå ikke satt i system ved de andre foretak i regionen. Det er ønskelig å utvide dette til også å gjelde kvinner med endometriekreft før 60 år.

Helse Vest: For øvrig tilbyr Avdeling for medisinsk genetikk gentest for Lynch syndrom (MMR-genene) hos kreftpasienter som tilfredsstillt øvrige kriterier for mistenkt Lynch syndrom.

Helse Midt: MSI/IH (eventuelt sekvensering av MMR-genene) ved endometriekreft før 60. Tilsvarende som ved tarmkreft.

Helse Nord: I dag testes automatisk tumor for IH hos alle som utvikler tykktarmskreft <60 år i vår region. Dette er en « forundersøkelse» som kan indikere om pasienten har Lynch syndrom. Ved mistanke om Lynch syndrom henvises pasientene til genetisk veiledning og evt. gentesting. Det vil være langt mer presist å tilby gentesting av alle med tykktarmskreft <60 år i forbindelse med behandling, og henviser til genetisk veiledning ved påvist sykdomsgivende mutasjon.

Nasjonalt er det 300 tilfeller av endometriekreft (EC) årlig. Gjennomsnittlig debutalder er 50 år. Det er beskrevet at 25% av mutasjonsbærere debuterte med ECs i alderen > 60 år, og ved aldersgrense på 50 år vil bare 25-40% av tilfellene bli fanget opp.

Kvinner med LS har 40-60% sjanse for å debutere med EC som første kliniske manifestasjon, og hvis de identifiseres som LS, vil det fra et klinisk synspunkt kunne påvirke tidlig deteksjon, screening og forebygging av andre LS-assosierte kreftformer. Kontrollopplegg vil sikte på å enten hindre kolorectalcancer (CRC) eller oppdage det tidlig. En slik tidlig deteksjon av LS hos kvinner med EC, kan vise seg å være en kostnadseffektiv tilnærming hovedsakelig fordi dødeligheten av CRC er mye høyere.

Vedlegg 2: Kostnadsoverslag, tabeller

Tabell 1, Anslag for kostnader, testing og veiledning av brystkreftpasienter mellom 50 og 60

| | |
|---|------------------|
| Antall brystkreftpasienter, 50-60, per år | 779 |
| Kostnader genetisk veiledning, | 1 067 230 |
| Kostnader testing, MILPA og sekvensering | 6 621 500 |
| Anslåtte kostnader per år totalt | 7 688 730 |

Tabell 2a Anslag for totale kostnader, veiledning og testing av familiemedlemmer (2,4 familiemedlemmer testet per indekspasient)

| | |
|---|------------------|
| Antall brystkreftpasienter med BRCA mutasjoner | 19,5 |
| Familiemedlemmer testet per pasient | 2,4 |
| Antall familiemedlemmer testet | 46,7 |
| Familiemedlemmer, kostnad, genetisk veiledning | 34 494 |
| Familiemedlemmer, kostnad, genetisk testing | 28 812 |
| Familiemedlemmer, kostnader, testing og veiledning | 63 306 |
| Familiemedlemmer, antall BRCA positive | 19,5 |
| Familiemedlemmer, kostnader, oppfølging og profylaktisk mastektomi | 3 370 765 |
| Tatale kostnader familiemedlemmer | 3 434 072 |

Tabell 2b Anslag for totale kostnader, veiledning og testing av familiemedlemmer (4 familiemedlemmer testet per indekspasient)

| | |
|---|------------------|
| Antall brystkreftpasienter med BRCA mutasjoner | 19,5 |
| Familiemedlemmer testet per pasient | 4 |
| Antall familiemedlemmer testet | 77,9 |
| Familiemedlemmer, kostnad, genetisk veiledning | 57 490 |
| Familiemedlemmer, kostnad, genetisk testing | 48 020 |
| Familiemedlemmer, kostnader, testing og veiledning | 105 510 |
| Familiemedlemmer, antall BRCA positive | 32,5 |
| Familiemedlemmer, kostnader, oppfølging og profylaktisk mastektomi | 5 517 942 |
| Tatale kostnader familiemedlemmer | 5 723 453 |

Tabell 2c Kostnader per familiemedlem, oppfølging og profylaktisk kirurgi, NOK

| | |
|--|---------|
| Årlig kostnad per pasient for mammo-grafi/MR | 6 950 |
| Kostnad per pasient for mastektomi | 169 423 |
| Nåverdi per pasient | 173 082 |

Tabell 3a Nettokostnader per unngått brystkrefttilfelle (2,4 familiemedlemmer testet per indekspasient)

| | |
|---|------------------|
| Familiemedlemmer, antall BRCA positive | 19,5 |
| Brystkreft, kumulert risiko <60 år, BRCA 1/2 | 0,33 |
| Familiemedlemmer, antall unngåtte brystkrefttilfeller | 6,3 |
| Totale kostnader, brystkreftpasienter og familiemedlemmer | 11 122 802 |
| Totale besparelser, unngåtte krefttilfeller | 2 024 013 |
| Nettokostnader for tiltaket | 9 098 788 |
| Nettokostnader per unngått krefttilfelle | 1 433 140 |

Tabell 3b Nettokostnader per unngått brystkrefttilfelle (4 familiemedlemmer testet per indekspasient)

| | |
|---|------------------|
| Familiemedlemmer, antall BRCA positive | 32,5 |
| Brystkreft, kumulert risiko <60 år, BRCA 1/2 | 0,33 |
| Familiemedlemmer, antall unngåtte brystkrefttilfeller | 10,6 |
| Totale kostnader, brystkreftpasienter og familiemedlemmer | 13 412 193 |
| Totale besparelser, unngåtte krefttilfeller | 3 373 356 |
| Nettokostnader for tiltaket | 10 038 827 |
| Nettokostnader per unngått krefttilfelle | 948 722 |

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2014.
2. Norway CRO. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2016 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2016 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway ii.
3. Grindedal EM, Heramb C, Karsrud I, Ariansen SL, Maehle L, Undlien DE, et al. Current guidelines for BRCA testing of breast cancer patients are insufficient to detect all mutation carriers. BMC cancer 2017;17(1):438.
4. Helsedirektoratet. Gentesting ved påvist bryst- eller eggstokkreft og ved vurdering av forebyggende fjerning av eggstokkene. Rapport fra en arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet. 2008.
5. Norum J, Grindedal EM, Heramb C, Karsrud I, Ariansen SL, Undlien DE, et al. BRCA mutation carrier detection. A model-based cost-effectiveness analysis comparing the traditional family history approach and the testing of all patients with breast cancer. ESMO open 2018;3(3):e000328.
6. Tjelle TE TE, Movik E, Harboe I, Couto E, Juvet LK. Diagnostisk nøyaktighet, klinisk effekt og budsjettkonsekvensanalyse ved MRI screening av kvinner med BRCA1/2 mutasjoner. En fullstendig metodevurdering, Folkehelseinstituttet. Forskningsoversikt 2018. Folkehelseinstituttet; 2018.
7. Moger TA, Bjornelv GM, Aas E. Expected 10-year treatment cost of breast cancer detected within and outside a public screening program in Norway. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care 2016;17(6):745-54.

Utarbeidelse av notat

Notatet er ingen metodevurdering men ett notat med anslag på antall og kostnader ut i fra en enkel beregning fra gitte forutsetninger. Innspillene fra fagmiljøet har vært viktige i utarbeidelsen av notatet (se vedlegg 1)

Notatet er utarbeidet av av Folkehelseinstituttet ved helseøkonom Espen Movik og avdelingsdirektør Lene K. Juvet.