

2016



Ikke invasiv prenatal testing (NIPT) for påvisning av trisomi 21, 18 og 13

Fullstendig metodevurdering

Utgitt av	Folkehelseinstituttet avdeling for kunnskapsoppsummering i Kunnskapssenteret
Tittel	Ikke invasiv prenatal testing (NIPT) for påvisning av trisomi 21, 18 og 13
English title	Non invasiv prenatal test (NIPT) for identification of trisomy 21, 18 and 13
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Lene K. Juvet, prosjektleder, <i>seniorforsker, Kunnskapssenteret</i> Sari S. Ormstad, <i>forskningsbibliotekar</i> Anna Stoinska Schneider, <i>helseøkonom, hovedansvar helseøkonomi</i> Berge Solberg, <i>professor medisinsk etikk, NTNU, hovedansvar etikk</i> Helene Arentz-Hansen, <i>seniorforsker</i> Maria Knoph Kvamme, <i>helseøkonom</i> Brynjar Fure, <i>forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8082-723-4
Prosjektnummer	1040
Publikasjonstype	Metodevurdering
Antall sider	82 (111 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Bestillerforum RHF
Emneord(MeSH)	Prenatal Diagnosis, Cell-Free System, Genetic Testing, Genotyping Techniques, Maternal-Fetal Exchange, Maternal Serum Screening Tests, Trisomy, Down Syndrome
Sitering	Juvet LK, Ormstad SS, Schneider AS, Solberg B, Arentz-Hansen H, Kvamme MK, Fure B. Non invasiv prenatal test (NIPT) for identification of trisomy 21, 18 and 13. Report from Norwegian Institute of Public Health.
Forsidebilde	Colourbox.com

Folkehelseinstituttet
Oslo, april 2016

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	10
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	11
FORORD	15
PROBLEMSTILLING	16
INNLEDNING	17
Trisomi	17
Fosterdiagnostikk i Norge	18
Ikke-invasiv prenatal screeningtest (NIPT)	20
Organisering av det fosterdiagnostiske tilbudet for trisomi internasjonalt	23
Egenskaper ved en diagnostisk test	24
Nivåer av diagnostiske nyttestudier	25
DIAGNOSTISK NØYAKTIGHET OG KLINISK EFFEKT	26
Metode	26
Inklusjonskriterier	26
Litteratursøk	27
Artikkelutvelging og kritisk vurdering	28
Dataekstraksjon	28
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	28
Resultater	29
Søkeresultat	29
Metodologisk kvalitet på de inkluderte systematiske oversiktene	30
Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for påvisning av trisomi	31
Inkonklusive resultater	36
Sammenligning av NIPT med dagens praksis	38
HELSEØKONOMISK EVALUERING	41
Metode	41
Generelt	41
Resultater	50

ETISKE ASPEKTER	60
Metode	60
Resultater	60
DISKUSJON	70
Hovedfunn	70
Kvaliteten på forskningsresultatene	70
Resultatenes betydning for praksis	71
Helseøkonomiske vurderinger	73
Kunnskapshull	75
KONKLUSJON	76
REFERANSER	77
VEDLEGG	83
Vedlegg 1. Ordliste over statistiske uttrykk	83
Vedlegg 2. Søkestrategi	85
Vedlegg 3. Sjekkliste for systematiske oversikter	95
Vedlegg 4. Ekskluderte studier eller oversikter	96
Vedlegg 5. Kjennetegn ved inkluderte oversikter	97
Vedlegg 6. Studier som sammenligner NIPT med dagen praksis	97
Vedlegg 7. Gradering av kvaliteten av dokumentasjonen med GRADE	100
Vedlegg 8. Prisliste fra Ariosa 2015	110

Hovedbudskap

Trisomi er en form for kromosomavvik som innebærer at et individ har tre kopier av ett kromosom istedenfor to som er det normale. Blant de tre hyppigste typer trisomier en kan fødes med er trisomi 21 (Downs syndrom), trisomi 18 og trisomi 13. Dagens praksis i Norge er at alle gravide over 38 år får tilbud om screening med kombinasjon av tidlig ultralyd og blodprøve (KUB). Der hvor testen viser mulig trisomi vil den gravide få tilbud om invasiv test (fostervannsprøve eller morkakeprøve) for verifisering. Invasive tester medfører en liten risiko for spontanabort.

Hos gravide kvinner vil en liten del av fosterets cellefrie DNA finnes i blodet til den gravide, og kan analyseres ved non-invasive prenatal testing (NIPT) av hennes blod.

Vi har besvart spørsmål om NIPTs diagnostiske treffsikkerhet for påvisning av trisomi hos fosteret, kliniske konsekvenser, helseøkonomiske konsekvenser og etiske konsekvenser knyttet til innføringen av NIPT i et nasjonalt program i svangerskapsomsorgen.

Basert på forskning ser det ut for at:

- NIPT er mer treffsikker for trisomi 21, 18 og 13 enn dagens KUB-test.
- NIPT som sekundærttest etter KUB vil gi færre invasive tester og være noe mer kostbar enn dagens praksis.
- NIPT som primærttest istedenfor KUB vil også gi færre invasive tester, men vil ha vesentlig høyere kostnader enn både dagens praksis og om NIPT blir brukt som sekundærttest.
- Innføring av NIPT som primærttest vil sannsynligvis tvinge frem en ny vurdering av *hvorfor og hvordan* vi som samfunn og helsetjeneste ønsker å organisere det fosterdiagnostiske tilbudet i Norge.

Tittel:

Ikke invasiv prenatal testing (NIPT) for påvisning av trisomi 21, 18 og 13

Publikasjonstype:

Metodevurdering

En metodevurdering er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Minst ett av følgende tillegg er også med:

helseøkonomisk evaluering, vurdering av konsekvenser for etikk, jus, organisasjon eller sosiale forhold

Svarer ikke på alt:

- Ingen studier utenfor de eksplisitte inklusjonskriteriene
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum RHF

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter effektstudier ble avsluttet i mai 2015

Søk etter studier innen helseøkonomi ble avsluttet i august 2015

Eksterne fagfeller:

Professor og overlege Anne Cathrine Staff, Universitetet i Oslo og Oslo universitetssykehus
Helseøkonom, PhD, Vidar Halsteinli
Regionalt senter for helsetjenesteutvikling, St Olav HF

Sammendrag

Innledning

Kunnskapssenteret har fått i oppdrag gjennom Nye metoder ved Bestillerforum RHF å utføre en metodevurdering om diagnostisk nøyaktighet av non-invasiv prenatal testing (NIPT) for påvisning av trisomi hos fosteret, og kliniske konsekvenser av å innføre testen. NIPT innebærer kartlegging av genetiske egenskaper til fosteret ved hjelp av en blodprøve fra den gravide kvinnen.

Trisomi er en form for kromosomavvik som medfører at et individ har tre kopier av ett kromosom istedenfor to, som er det normale. Det er flere typer trisomier en kan fødes med; for denne testen er de aktuelle trisomi 21, 18 og 13. Trisomi 21 (Downs syndrom) er det mest vanlige og forekommer hos ett per 700-800 fødte barn i Norge. Det er velkjent at sannsynligheten for å få et barn med Downs syndrom øker med økende alder hos kvinnen. Trisomi 13 (Pataus syndrom) og trisomi 18 (Edwards syndrom) er begge undergrupper av svært sjeldne kromosomavvik med utviklingshemning som følge. Trisomi 18 og trisomi 13 er mindre vanlig enn trisomi 21.

Under graviditet er det to typer tester som kan gjøres for å lete etter trisomi - en screening test og en diagnostisk test. En screening test ser på risikoen i dette svangerskapet for at barnet blir født med trisomi. En screening test antyder ett svar men gir ikke et helt klart "ja" eller "nei" svar. Hvis screening test viser en høyere risiko for at barnet har trisomi, vil en få tilbud om en diagnostisk test for å se om barnet faktisk har trisomi eller ikke.

Dagens praksis i Norge er at alle gravide over 38 år får tilbud om screeningstest med kombinert ultralyd og blodprøve (KUB). Der hvor testen viser forhøyet risiko for trisomi vil den gravide få tilbud om en diagnostisk test som er invasiv testing (fostervannsprøve eller morkakeprøve) for verifisering. Fostervannsprøve og morkakeprøve medfører en liten risiko for spontanabort.

Spor av fosterets DNA (cellefritt føtalt DNA, cffDNA) finnes i blodet til den gravide, og blir borte etter forløsning. Dette kalles den føtale fraksjonen av alt celfritt DNA i blodbanen, og kan identifiseres tidlig i svangerskapet. Analysemetoden ved NIPT for trisomi baserer seg på DNA-sekvensering av celfritt føtalt DNA. Testen er vesentlig enklere å utføre enn dagens praksis (KUB-test), da den kun baserer seg på en blodprøve. Testen estimerer risikoen for aneuploiditet, dvs. unormalt antall kromosomer.

Diagnostisk sensitivitet og spesifisitet er tekniske egenskaper ved en test, som angir testens evne til å identifisere friske og syke individer i en gruppe. Dersom testen har en høy sensitivitet (nær 100 %) betyr det at testens evne til å identifisere syke individer er svært god. Hvis testen har en høy spesifisitet (nær 100%), innebærer det at testens evne til å ekskludere friske individer er svært god. Det er svært viktig at NIPT for testing av trisomier hos foster både har høy sensitivitet og spesifisitet. NIPT som screeningstest vil medføre både falske positive og negative funn, og alle positive screeningstester trenger oppfølging med diagnostisk invasiv test for å bekrefte eller avkrefte screeningfunnet ved NIPT. Faren for falske negative screeningstester er lavere enn for falske positive, men kan aldri utelukkes.

Metode

Diagnostisk nøyaktighet

Vi utførte systematiske søk etter systematiske oversikter i et utvalg av relevante databaser, med tidsavgrensning fra 2010 til mai 2015. Søketermene var basert på emneord og tekstord for NIPT. To medarbeidere vurderte uavhengig av hverandre titler og sammendrag på identifiserte referanser opp mot inklusjonskriteriene, og utførte kvalitetsvurdering av de identifiserte systematiske oversiktene. Utfall inkludert i rapporten omfatter sensitivitet og spesifisitet, prediktive verdier, sannsynlighetsratio, inkonklusive resultater og sammenligning av NIPT og dagens praksis med KUB-test.

Helseøkonomisk evaluering

Vi har utført en kostnadseffektivitetsanalyse (CEA) for å estimere helseøkonomiske konsekvenser av å innføre NIPT for påvisning av trisomi. Vi har tatt utgangspunkt i dagens praksis med KUB-test. Vi har vurdert tre alternative screeningsscenarioer: NIPT som sekundærttest (brukt mellom KUB og invasiv test) med to alternative cut-off grenser for risikovurdering og NIPT som primærttest (brukt i stedet for KUB-test). I samtlige scenarioer er screening prosedyrer fulgt av invasiv test til selekterte gravide. Vi har sammenlignet de alternative scenarioene med dagens praksis med KUB-test og med hverandre. For hvert av scenarioene har vi beregnet: antall oppdagede tilfeller trisomi 21, 18 og 13, antall uoppdagede tilfeller (falske negative), antall utførte invasive tester, totale kostnader, kostnad per oppdaget tilfelle og inkrementelle kostnader per ytterligere oppdaget tilfelle av trisomi i forhold til dagens praksis. Analysene er utført i et helsetjenesteperspektiv med tidsperspektiv på ett år.

Resultat

Diagnostisk nøyaktighet

Vi baserte oss på to systematiske oversikter som vi vurderte til å være av høy metodisk kvalitet. De systematiske oversiktene inkluderte henholdsvis 52 og 31 primærstudier, og hadde overlapp av resultater for diagnostisk nøyaktighet. Vi har valgt å presentere resultater fra begge oversiktene. Kun en av oversiktene viste resultater av sammenligning av NIPT mot dagens praksis.

Den diagnostiske nøyaktigheten av NIPT for trisomi 21 er svært god, med både en høy sensitivitet (0,970) og høy spesifisitet (0,998). I en høyrisikopopulasjon vil også den positive prediktive verdien være høy (over 0,91). I Norge fødes omtrent 60 000 barn hvert år. Av disse defineres ca. 4000 som en høyrisikopopulasjon og disse får idag tilbud om fosterdiagnostikk.

Ved innføring av et program med rutinemessig screening med NIPT som primærscreening for trisomier i høyrisikopopulasjonen, vil man per 1000 gravide som testes i gjennomsnitt korrekt klassifisere 32 fostre (95 % KI 31-32) med trisomi 21 og 965 (95 % KI 961- 965) uten trisomi 21. Ett foster (95 % KI 1-2) kan forventes å bli feilaktig klassifisert som uten trisomi 21 (falsk negativ), mens to fostre (95 % KI 2-6) vil bli feilaktig klassifisert med trisomi (falske positive), pr 1000 gravide. Siden forekomsten av trisomi 18 og 13 er sjeldnere enn trisomi 21 vil tallene her være lavere, men relativt sett vil det være flere tilfeller av falske positive testsvar, fordi den diagnostiske nøyaktigheten av NIPT er noe svakere for trisomi 18 og vesentlig svakere for trisomi 13 sammenlignet med trisomi 21.

Hvis NIPT erstatter dagens KUB-test i en norsk setting vil 0-3 flere fostre bli klassifisert korrekt med trisomi pr 1000 gravide i en høyrisikopopulasjon. Rundt 40 færre fostre (95 % KI 36-43) per 1000 blir klassifisert som positive på testen, selv om de ikke har trisomi 21 (falsk positiv). Disse ville etter dagens praksis gått videre til invasiv testing, og NIPT vil derfor gi færre invasive tester, noe som utgjør en fordel pga lavere abortrisiko av friske fostre fordi færre vil gjennomgå den nødvendige invasive diagnostiske testingen etter screeningtesten med NIPT ift KUB.

Helseøkonomisk evaluering

Antall invasive undersøkelser reduseres kraftig i samtlige alternative scenarier med NIPT sammenlignet med dagens praksis.

Scenarioet med NIPT som sekundærttest til høyrisikopopulasjonen av gravide (risiko lik eller høyere enn 1:250) etter KUB-testen er både mer kostbar og gir dårligere effekt i form av færre oppdagede tilfeller trisomi enn dagens praksis.

Scenarioet med NIPT som sekundærttest til intermediære risikogrupper gravide (risiko lavere enn 1:100 og lik eller høyere enn 1:1000) etter KUB-testen er mer kostbar og mer effektiv enn dagens screening. Kostnad per ytterligere oppdaget tilfelle av trisomi er omtrent 196 000 norske kroner.

Scenarioet med NIPT som primærttest (brukt i stedet for KUB-test) oppdager flest tilfeller av trisomi og er det mest kostbare alternativet. Kostnad per ytterligere oppdaget tilfelle av trisomi ligger på omtrent 4,4 millioner kroner sammenlignet med det nest beste alternativet (NIPT som sekundærttest til intermediære risikogrupper).

Det er en betydelig usikkerhet rundt NIPT-pris og gjennomførbarhet. Muligens vil de reelle NIPT - kostnadene ligge høyere en estimatet. Kostnadsresultatene bør derfor tolkes forsiktig.

Etiske aspekter

NIPT aktualiserer flere viktige etiske spørsmål. Det at NIPT er en enkel screening-metode som gir et relativt godt screening-resultat kan medføre at den oppfattes som en rutinemessig del av svangerskapsomsorgen og ikke som et tilbud som den gravide kan si ja eller nei til. Det er viktig at den gravide har god informasjon om hva slags svar prøven kan gi og hvilke konsekvenser et positivt prøvesvar kan gi (behov for invasiv undersøkelse dersom en positiv screeningtest skal testes diagnostisk).

Diskusjon

Til tross for høy diagnostisk nøyaktighet, tydeliggjør begge de inkluderte oversiktene at NIPT er å regne som en screeningtest, og at NIPT ikke er egnet som en diagnostisk test alene for noen av de ovenfor nevnte trisomiene. En invasiv diagnostisk test før kvinnen avgjør om et svangerskap eventuelt skal avbrytes anbefales i de fleste land. Et spesielt trekk ved NIPT er at den ikke bare er en ny fosterscreenings-test, men også en screening som tvinger frem en ny vurdering av *hvorfor* og *hvordan* vi som samfunn og helse-tjeneste ønsker å organisere det fosterdiagnostiske tilbudet i Norge. En samfunnsøkonomisk effekt av at flere kvinner kan ønske (og det tillates) NIPT som primærscreening for trisomier sammenlignet med dagens KUB-praksis for høyrisikogravide i Norge besvares ikke i denne rapporten.

Konklusjon

NIPT er en ny screeningtest som kan brukes for å identifisere en høyrisikogruppe som trenger videre fosterdiagnostikk ved hjelp av invasive undersøkelser. Sensitiviteten og spesifisiteten av NIPT for trisomi er ikke 100 % og den bør ikke oppfattes som en diagnostisk test som kan brukes istedenfor invasiv testing hverken i høyrisikopopulasjon eller i en generell populasjon av gravide. Screeningstestens egenskaper er gode og vesentlig bedre enn dagens KUB screening både for trisomi 21 og trisomi 18, med en god sann positiv testrate og en lav falsk positiv rate. Hvor i screeningsprogrammet NIPT plasseres påvirker både antall oppdagede tilfeller trisomier og kostnader. Antall invasive undersøkelser reduseres kraftig i samtlige alternative helseøkonomiske scenarier hvor NIPT sammenlignes med dagens praksis. NIPT brukt i stedet for KUB-test eller som sekundærttest til intermediære risikogrupper gravide, vil gi økt antall oppdagede tilfeller av trisomi.

Key messages

Currently, screening for trisomy (21,18 and 13) in Norway is based on a combination of blood tests and ultrasound (CUB) offered to all pregnant women 38 years of age or older. If the combined screening test indicates high risk, genetic verification via an invasive diagnostic test is offered either through chorionic villus sampling or amniocentesis. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) measures the underlying genetic pathology of trisomies directly by analyzing fetal genetic material in the maternal circulation (cell-free fetal DNA, cffDNA). Several commercial testing strategies are available using different sequencing techniques for screening of trisomy 21, 18 and 13.

We summarize research of diagnostic test accuracy of NIPT. In addition, we analyze health economic implications and highlight ethical consequences related to the national introduction of NIPT for detection of trisomy in pregnant women.

Based on the evidence it seems that:

- NIPT is a more accurate test for detecting trisomy than the CUB that is in use in Norway today.
- A program with NIPT as a secondary test after CUB will result in fewer invasive tests and be more expensive than the current screening in Norway.
- A program with NIPT as a primary test instead of CUB will also result in fewer invasive tests, but will be more expensive than both the current screening and if NIPT is used as secondary screening test.
- NIPT is a test that challenges the underlying rationale for why and how we as a community and health service want to organize the fetal diagnostic services in Norway.

Title:
Non invasiv prenatal test (NIPT) for identification of trisomy 21, 18 and 13

Type of publication:
Health technology assessment (HTA)
HTA is a multidisciplinary process that summarizes information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the development of safe, effective health policies that are patient focused and that seek to achieve best value

Doesn't answer everything:
- Excludes studies that fall outside of the inclusion criteria
- No recommendations

Publisher:
Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:
Last search for studies:
May and August 2015.

Peer review:
Professor Dr. Med. Anne Cathrine Staff, University of Oslo and Oslo University Hospital

Health Economist, PhD.
Vidar Halsteinli, Regional center for health development, St Olav HF

Executive summary (English)

Background

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services has been commissioned by “New methods” at our “Bestillerforum RHF” to perform a health technology assessment for diagnostic accuracy of Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) for detection of trisomy in the fetus, and clinical consequences of introducing the screening test. NIPT means mapping the genetic characteristics of the fetus using a blood sample from the pregnant woman.

Trisomy is a form of chromosomal abnormality which implies that an individual has three copies of one chromosome, instead of two as is the norm. There are different types of trisomies one can be born with; for the current test trisomy 21, 18 and 13 are in focus. Trisomy 21 (Down syndrome) is the most common one and occurs in one per 700-800 births in Norway. It is known that the probability of having a child with Down syndrome increases with the age of the mother. Trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) are both subgroups of very rare chromosome abnormalities with disabilities as a result. Trisomy 18 and trisomy 13 occur within fewer pregnancies than trisomy 21.

Different types of tests are available during pregnancy. A screening test shows if a pregnancy is at ‘increased risk’ of a birth defect. A screening test does not give a definite answer, but it does tell us which babies have an increased risk of having trisomy. A diagnostic test can identify a condition, and is very accurate.

Currently, screening for trisomy in Norway is based on a combination of blood tests and ultrasound (CUB) offered to all pregnant women 38 years of age or older. If the combined screening test indicates high risk, genetic verification via an invasive diagnostic test is offered either through chorionic villus sampling or amniocentesis. NIPT measures the underlying genetic pathology of trisomies directly, by analyzing fetal genetic material in the maternal circulation (cell-free fetal DNA, cffDNA).

Diagnostic sensitivity and specificity are technical characteristics of a test, which specify the ability of the test to identify healthy and diseased individuals in a group. High sensitivity (close to 100%) means that the ability of the test to identify ill individuals is very good. High specificity (close to 100%) means that the ability of the test to verify healthy individuals is very good. It is therefore very important that a screening test for trisomies has both high sensitivity and high specificity. NIPT as a screening test implies

the occurrence of both false positive and negative findings, and all positive screening tests need further diagnostic invasive tests to verify or reject the positive screening result from the NIPT. The risk of false negative screening tests is lower than for false positive screening tests, but is never nullified.

Method

Diagnostic accuracy

We conducted systematic literature searches for systematic reviews. Individual search strategies were designed for selected relevant databases. Search strategies were based on a combination of subject headings and text words for NIPT. Searches were limited to the period of 2010 to 2015. Two reviewers independently screened all identified records and critically appraised the selected publications. We investigated the outcomes diagnostic test accuracy, predictive values, likelihood ratio and inconclusive results, and compared the combined test with NIPT in a clinical setting.

Health economic evaluation

We performed a cost-effectiveness analysis (CEA) to estimate health economic consequences of introducing a screening program with NIPT for detection of trisomy. We considered the current practice involving combined tests (nuchal translucency combined with serum markers) as the base case scenario. In addition, we considered three alternative screening scenarios involving NIPT as both primary and secondary test. In all scenarios, invasive testing is offered to selected pregnant women following screening procedures. For each of the scenarios, we have calculated the following outcomes: number of correctly identified cases of trisomy 21, 18 and 13, number of undetected cases (false negative), number of invasive tests performed, total programme costs, costs per diagnosis and incremental costs per additional case of trisomy detected compared with current screening practice. The analyses are performed in a health care provider perspective, with a time perspective of one year.

Results

Diagnostic accuracy

We included two systematic reviews of high methodological quality, one from Sweden and one from the UK. The systematic reviews included results from 31 and 52 primary studies respectively, and we chose to present the results from both overviews. Only one of the reviews compare NIPT with current practice.

The diagnostic accuracy of NIPT for trisomy 21 is very good, with a high sensitivity (0.970) and high specificity (0.998). In a high risk population, the summarized positive predictive value is also high (above 0.91). In Norway, about 60 000 children are born every year. Of these pregnancies, approximately 4 000 are classified as high risk population and are offered prenatal diagnosis.

By introducing a program of routine screening with NIPT for trisomies in high risk population, 32 fetuses (95% CI 31-32) per 1,000 pregnant women tested will be classified correctly with trisomy 21 and 965 (95% CI 961- 965) correctly without trisomy 21 every year. One fetus (95% CI 1-2) will likely be wrongly classified as without trisomy

although it has trisomy 21 (false negative), while two fetuses (95% CI 2-6) will be erroneously classified with trisomy 21 (false positive) per 1 000 pregnant woman tested. Since trisomy 18 and 13 are more seldom than trisomy 21, there will be fewer correctly detected cases of trisomy 18 and 13. However, there will be relatively more cases of false positive test response, because the diagnostic accuracy of NIPT is somewhat weaker for trisomy 18 and considerably weaker for trisomy 13 compared to trisomy 21.

In a Norwegian setting, if NIPT replaces the current combined test, 0-3 more fetuses will be classified correctly with trisomy per 1000 pregnancies in a high risk population. Around 40 fewer fetuses (95% CI 36-43) per 1,000 will be classified as positive with the test, even if they do not have trisomy 21 (false positive). Under the current practice with CUB these would have been referred to invasive testing, and NIPT would therefore result in fewer invasive tests.

Cost-effectiveness analysis

The number of invasive diagnostic tests is considerably reduced in all alternative scenarios involving NIPT screening, compared with current practice. The scenario with NIPT as a secondary screening test for pregnant women, with trisomy risk equal to or higher than 1: 250 following CUB, is both less effective in terms of fewer cases of trisomy detected, while being more expensive than the current screening practice.

The scenario with NIPT as a secondary screening test, offered to the intermediate risk group of pregnant women (risk lower than 1: 100 and equal to or greater than 1: 1000 following combined tests) is more expensive and more effective than the current CUB screening. Cost per additionally detected case of trisomy is about 196,000 Norwegian kroner.

The scenario with NIPT as the primary screening test is the most effective and most expensive screening programme. Costs per additionally detected case of trisomy is approximately 4.4 million Norwegian kroner compared to the most efficient alternative (scenario with NIPT as a secondary screening test offered to the intermediate risk population of pregnant women).

Cost results should be interpreted cautiously due to considerable uncertainty about NIPT-costs and feasibility.

Ethical aspects

NIPT raises several important ethical questions. The fact that NIPT is a simple screening test that provides a relatively good test result, may lead to that it is considered as a routine part of antenatal care, instead of an offer which pregnant woman can accept or not. Good information is required on what kind of answers this screening test can provide, and what consequences a positive test result may have (need for invasive diagnostic test to confirm or reject a positive NIPT screening test).

Discussion

Despite high diagnostic accuracy, the included systematic reviews highlight that NIPT is not suitable as a diagnostic test for the three types of trisomy. In most countries, before the pregnant woman decides whether to terminate a pregnancy or not on the basis of a

trisomia fetus, an invasive diagnostic test is recommended. A special feature of NIPT is that the test is not only a new prenatal screening test, but also a test that forces one to reconsider why and how we as a community and health service want to organize the fetal diagnostic services in Norway. The socioeconomic consequences of more women wishing (and undergoing) NIPT as primary screening for trisomies, as compared to today's CUB screening offered to high risk pregnancies in Norway, are uncertain and not addressed in our report.

Conclusion

NIPT is a new screening test that may be used to identify a high-risk group that should be referred to further diagnostic investigation for confirmation or rejection of the screening findings, using invasive procedures. The sensitivity and specificity of NIPT for trisomy is high, but not 100%, and therefore the included systematic reviews do not recommend it as a replacement for an invasive diagnostic test, neither in the high risk population or the general population of pregnant women. The test performance is good, and far better than the current CUB screening test for both trisomy 21 and trisomy 18, with a good detection rate and a low rate of false positive cases. Both the number of detected cases of trisomy and costs will be affected by the placement of NIPT in the screening program. The number of invasive tests is considerably reduced in all alternative health economic scenarios involving NIPT compared with current CUB screening practice. The scenario with NIPT as a secondary screening test, offered to the intermediate risk group of pregnant women more effective than the current CUB screening.

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret) fikk i oppdrag gjennom Nye metoder ved Bestillerforum RHF å utføre en metodevurdering om diagnostisk nøyaktighet av non-invasiv prenatal testing (NIPT) for testing av trisomi 13, 18 og 21, og kliniske konsekvenser av å innføre en slik screeningtest. Rapporten er nummer to i en serie på fire rapporter om NIPT. Bakgrunnen er blant annet at Norsk gynekologisk forening i sin *Veileder i fødselshjelp 2014* (1) tar til orde for å ta i bruk NIPT for trisomi-screening.

Rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene.

Bidragsterne

Prosjektgruppen har bestått av:

Prosjektleder: Seniorforsker Lene Kristine Juvet, Kunnskapssenteret

Interne prosjektmedarbeidere: Forskningsbibliotekar Sari S. Ormstad, helseøkonom Anna Stoinska Schneider, helseøkonom Maria Knoph Kvamme, og seniorforsker Helene Arentz-Hansen, Kunnskapssenteret.

Ekstern prosjektmedarbeider: Professor Berge Solberg, Institutt for sosialt arbeid og helsevitenskap, NTNU.

Vi vil takke følgende i den eksterne faggruppen for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet:

- Cathrine Ebbing, overlege, Haukeland universitetssjukehus
- Guttorm Haugen, seksjonsoverlege, Oslo universitetssykehus
- Torbjørn Moe Eggebø, seksjonsoverlege, St.Olavs Hospital
- Martin Grønberg, seksjonsoverlege, Universitetssykehuset i Nord-Norge
- Gunhild Garmo Hov, overlege ved Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs Hospital

Vi vil også gjerne takke Bjarne Robberstad som interne fagfelle, og Anne Cathrine Staff og Vidar Halsteinli som ekstrene fagfeller av rapporten.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter.

Ingen oppgir interessekonflikter.

Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Signe Flottorp
Avdelingsdirektør

Brynjar Fure
Seksjonsleder

Lene Kristine Juvet
Prosjektleder

Oslo, april 2016

Problemstilling

I denne rapporten har vi oppsummere forskning om diagnostisk nøyaktighet og klinisk effekt av innføring av NIPT for testing av trisomi 21, 18 og 13 hos foster. Vi vil både se på forskning som inkluderer alle gravide, og som kun inkluderer gravide i høyrisikopopulasjonen. Vi vil også vurdere helseøkonomiske og etiske konsekvenser knyttet til innføringen av et nasjonalt program hvor NIPT er del av et diagnostisk forløp for å påvise trisomi i svangerskapet.

Denne metodevurderingen er delt inn i fire deler:

- 1) Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for trisomi
- 2) Sammenligning av NIPT med dagens tilbud
- 3) Helseøkonomiske vurderinger av tiltaket i Norge
- 4) Etiske vurderinger ved NIPT

Innledning

Fosterdiagnostiske metoder skal skaffe informasjon om fosteret under den pågående graviditeten. På 1970-tallet ble ultralyd innført for å identifisere tvillinggraviditeter og senere også for å datere graviditeten og oppdage misdannelser hos fosteret. Etter hvert ble fostervannsprøve tatt i bruk for å påvise kromosomavvik. Fostervannsprøve medfører en liten, men reell risiko for abortering av fosteret (2).

Prenatal diagnostikk er i Norge lovregulert i "Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi" av 5. desember 2003 (3) hvor det i § 4-1 står: "Med fosterdiagnostikk forstås i denne lov undersøkelse av føtale celler, foster eller en gravid kvinne med det formål å få informasjon om fosterets genetiske egenskaper eller for å påvise eller utelukke sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret". Det foreligger blant annet krav om godkjenning av institusjoner som gjennomfører prenatal diagnostikk, undersøkelsestyper og metoder av Helse- og omsorgsdepartementet (§7).

Dagens praksis i Norge er at alle gravide over 38 år (se detaljer om kriterier nedenfor) får tilbud om screeningtest med kombinert ultralyd og blodprøve (KUB). Når testen viser mulig trisomi, får den gravide tilbud om invasiv diagnostisk test (fostervannsprøve eller morkakeprøve).

Trisomi

Trisomi er en form for kromosomavvik som innebærer at et individ har tre kopier av et kromosom istedenfor to, som er det normale (4). Noen av de tre vanligste trisomiene en kan fødes med er trisomi 21, 18 og 13. Andre varianter av trisomi inkluderer Klinefelters syndrom (XXY). I tillegg kan det forekomme translokasjon eller mosaikk. Ved translokasjon kan en bit av for eksempel kromosom 21 (eller ett annet kromosom) ha festet seg til et annet kromosom. Ved mosaikk har bare noen av kroppens celler et ekstra kromosom.

Trisomi 21 (Downs syndrom) forekommer hos ett per 700-800 fødte barn i Norge og i 2014 ble det født 74 barn med Downs syndrom i Norge (5). Det er velkjent at sannsynligheten for å få et barn med Downs syndrom øker med alderen hos kvinnen, men den underliggende årsaken til risikoøkningen er ukjent. I 1967-2014 ble det registrert totalt 5,5 tilfeller av Downs syndrom per 10 000 svangerskap hos kvinner i alderen 20-24

år. Hos kvinner i aldersgruppen 40 år og eldre var antallet 129 per 10 000 svangerskap, det vil si en mer enn 20 ganger økt risiko (5).

Downs syndrom fører til varierende grad av funksjonsnedsettelse. Resultatet kan bli forsinket utvikling og modning av nervesystemet, skjelettet, hjertet, mage-tarmsystemet, øyne, ører og andre organer. Alle barn med Down syndrom har forsinket intellektuell utvikling, men i svært varierende grad. Mange kan fullføre tilrettelagt skole og leve i stor grad selvstendig med tilrettelagt arbeid, mens andre trenger mye hjelp i hverdagen. Det blir i Norge satt inn ressurser på å gi dem som har kromosomavvik et verdig og meningsfullt liv. Tidlige tiltak kan bedre livskvaliteten til barn og voksne med denne tilstanden og hjelpe dem til å leve et godt liv.

Trisomi 13 (Patau syndrom) og trisomi 18 (Edwards syndrom) er begge undergrupper av svært sjeldne kromosomavvik med alvorlig utviklingshemning. Trisomi 18 og trisomi 13 forekommer sjeldnere enn trisomi 21: det fødes to barn per 10 000 (6, 7) med trisomi 18 og ett barn per 10 000 med trisomi 13 (6, 7) i Norge. Både trisomi 18 og trisomi 13 fører til mer alvorlig utviklingshemning enn trisomi 21. En median overlevelse for barn som fødes med en av disse diagnosene er 10-14 dager, hvor cirka 10 % overlever ett år. I de fleste tilfeller fører trisomi 13 og 18 til intrauterin fosterdød.

Antall svangerskap som er registrert med Down syndrom har økt, og forklaringen ligger sannsynligvis i at kvinner er stadig eldre før de får barn (5). Beregninger fra Medisinsk fødselsregister viser at omtrent 90 prosent av foreldrene velger å avbryte svangerskapet dersom det påvises at fosteret har Downs syndrom (5). Det at mange avbryter svangerskapet og at en del svangerskap med trisomi spontanaborterer, gjør at det ved tidlig graviditet er andelen av foster med trisomi betydelig høyere enn den andelen med trisomi som sees for fødte barn, også i Norge.

Fosterdiagnostikk i Norge

I Bioteknologiloven (3) og i *Veileder i fødselshjelp 2014* (1, 8), utgitt av Norsk gynekologisk forening vises det til følgende indikasjoner for prenatal fosterdiagnostikk:

- Foreldre som tidligere har fått barn med kromosomsykdom
- Foreldre som tidligere har fått barn med nevralrørsdefekt
- Foreldre som tidligere har fått et barn med medfødt stoffskiftesykdom hvor det er mulig å utføre fosterdiagnostikk
- Foreldre som tidligere har fått et barn med alvorlig X-bundet recessiv sykdom eller hvor det er høy risiko for at kvinnen er bærer av slikt sykdomsanlegg
- Hvor en av foreldrene er bærer av en kromosomanomali og dermed har en høy risiko for å få barn med alvorlig utviklingsforstyrrelse

- Foreldre som har klart øket risiko for å få barn med en kromosomsykdom på grunn av kvinnens alder. Hittil har slik undersøkelse blitt tilbudt kvinner som er 38 år eller eldre ved termin.
- Kvinnen har tatt et fosterbeskadigende medikament (for eksempel antiepileptika)
- Ultralydundersøkelse har vist tegn på kromosomavvik hos fosteret
- I spesielle tilfeller hvor kvinnen eller paret er i en vanskelig livssituasjon, og mener de ikke vil klare den ekstra belastningen et funksjonshemmet barn kan medføre

Metodene for prenatal fosterdiagnostikk i dagen svangerskapsomsorg deles inn i ikke-invasive metoder og invasive metoder, hvor de invasive testene ansees som diagnostiske tester.

Ikke-invasive screeningtester i dagens svangerskapsomsorg

Det brukes ulike typer ikke-invasive screeningtester i dagens svangerskapsomsorg. Disse er beskrevet under (1).

Ultralyd: I følge veiledende retningslinjer fra Helsedirektoratet for bruk av ultralyd i svangerskapet (8) bør det, når det foreligger indikasjon for fosterdiagnostikk, gis tilbud om tidlig ultralydundersøkelse som en screening (uke 11⁰-13⁶) før invasiv fosterdiagnostikk. Dette gir en vurdering av risiko for kromosomsykdom. En tidlig ultralydundersøkelse innebærer måling av "crown-rump-length" (CRL) for å bestemme gestasjonsalder. Andre biometriske mål kan være aktuelle. En tidlig ultralydundersøkelse innebærer vurdering av væskeansamling i nakkeregionen (nakketransparens, "nuchal translucency", NT) som en screeningmarkør for kromosomsykdom og strukturelle hjerte-feil. En grundig gjennomgang av fosteranatomen kan avsløre strukturelle avvik og identifisere spesifikke screeningmarkører for kromosomsykdom, for eksempel manglende forbenning av nesebenet.

Biokjemiske analyser: Spesifikke proteinmarkører i blodet til den gravide brukes for å gi en risikovurdering av trisomiene 13, 18 og 21. Den såkalte dobbeltesten utføres i svangerskapsuke 8-13. Markørene som inngår er PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) og fritt beta-hCG (humant chorion gonadotropin). St Olavs hospital har landsfunksjon for å utføre denne screening-analysen.

Kombinasjon av tidlig ultralyd og blodprøve (KUB-screeningstest): Biokjemisk test (blodprøve) og tidlig ultralyd gir en sensitivitet på henholdsvis ca. 65 % og ca. 75 % for trisomi 21. KUB-test er en kombinasjon av disse og er den mest brukte ikke-invasive screeningmetoden og brukes i Norge som dagens screeningspraksis. Med KUB-test øker sensitiviteten for trisomier til 90-95 %. En verifisering av trisomi gjøres alltid med en invasiv diagnostisk test. Ved risikoberegningen for å gjøre invasiv diagnostisk testing gjelder en falsk positiv rate på 5 % (spesifisitet 95 %), og en sannsynlighet basert på den gravidens alder. Grenseverdi (cut-off grensen) etter en KUB-test vil vanligvis

være på en sannsynlighetsrisiko for trisomi på 1:250. Ved en risiko for trisomi på 1:250 eller høyere vil den gravide tilbys invasiv diagnostisk testing ved dagens rutiner (1) (figur 1).

Figur 1. Dagens tilbud i fosterdiagnostisk screening for trisomi for gravide over 38 år.



Invasive diagnostiske tester i dagens svangerskapsomsorg

Invasive diagnostiske tester, fostervannsprøve og morkakeprøve, medfører en liten risiko for spontanabort og har vært antatt å være 0,5-1,0 % (9, 10). En ny metaanalyse viser 0,11–0,22% (2). Danske registerstudie viser over 1 % (11). Fosteret ligger i livmoren med fostervann rundt seg. Fosterhinnene er veggene i denne posen. Ved en fostervannsprøve hentes en liten mengde fostervæske ut og cellene fra fosteret analyseres med henblikk på om fosteret har kromosomsykdom. Prøven tas ved at det føres en tynn nål gjennom mors mage via bukveggen og livmorveggen og inn i fostersekken med fostervann. En benytter ultralyd-undersøkelse under hele prosedyren for å unngå at nålen skader fosteret. Morkakeprøve er en analyse av celler fra morkaken og kan gi svar på om fosteret har kromosomsykdom. Cellene kan også analyseres for å finne andre sykdommer hos fosteret. Morkakeprøve kan utføres på to ulike måter; gjennom bukveggen (transabdominalt) eller via skjeden gjennom livmorhalskanalen til livmoren og morkaken (transcervikalt). Først utføres det en orienterende ultralydundersøkelse for å finne ut hvor stort fosteret er og hvilken metode som er mest velegnet. Hvilken metode som benyttes avhenger av hvordan morkaken er plassert og operatørens erfaring. Det utføres ikke rutinemessig full ultralydundersøkelse av fosteret. Hvis man går via bukveggen tilbys den gravide lokalbedøvelse i huden. Under ultralydveiledning stikkes det en biopsitang via livmorhalsen inn i morkaken og det samles vev fra denne. Hvis man går gjennom skjeden føres det et tynt kateter under ultralydveiledning via skjeden inn i morkaken og det samles vev. Undersøkelsen utføres fra 10. svangerskapsuke, vanligvis i uke 11-12.

Ikke-invasiv prenatal screeningtest (NIPT)

Det finnes i dag nye fosterdiagnostiske metoder som gjør at man kan kartlegge genetiske egenskaper til et foster ved å ta en blodprøve av den gravide kvinnen. Metodene ba-

serer seg på analyse av fritt foster-DNA som finnes i kvinnens blod under graviditeten, og omtales gjerne som ikke-invasiv prenatal test, NIPT. Bruk av NIPT vil potensielt kunne redusere bruken av invasive tester i svangerskapsomsorgen, som for eksempel fostervannsprøve eller morkakeprøve. Fritt DNA fra foster har en kort halveringstid og det vil dermed ikke være sannsynlig at DNA fra tidligere foster vil kunne kontaminere blodprøver.

I hovedsak kan vi skille mellom fire ulike bruksområder for analyse av fritt foster-DNA:

- 1) NIPT for å bestemme fosterets kjønn, fortrinnsvis for diagnostikk av kjønnsbundne sykdommer hos foster
- 2) NIPT for å undersøke enkeltgenssykdommer hos foster
- 3) NIPT for å påvise unormalt kromosomtall (aneuploidi) hos foster – i hovedsak trisomi 13, 18 og 21
- 4) NIPT for RhD-typing av fosteret

Sannsynligvis vil diagnostiske undersøkelser på fritt føtalt DNA i den gravides blod øke betydelig i omfang i løpet av få år. Undersøkelsen innebærer ingen spontanabortrisiko. Ved enkelte laboratorier kan man i dag benytte fritt føtalt DNA i mors blod til analyser av fosterets rhesusfaktor hos rhesusnegative kvinner (1). NIPT-testing til rhesusfaktorer skal implementeres i Norge og det arbeides med en nasjonal retningslinje. Man kan også benytte fritt føtalt DNA til diagnostikk av trisomier (omtalt i denne rapporten) og kjønnsbestemmelse (utredet i en annen pågående rapport) av fosteret (7), men det er foreløpig ikke avgjort om dette skal implementeres i dagens svangerskapsomsorg. I følge Bioteknologiloven vil metoden kreve godkjennelse fra Helsedirektoratet.

Denne metodevurderingen vil kun omhandle NIPT for å påvise unormalt kromosomtall hos foster. Scenariene baser seg alle på at dagens lovgivning om indikasjoner for prenatal risikovurdering (hvor av alder over 38 år er ett av disse). Det vil være flere alternative scenarier for hvordan den nasjonale fosterdiagnostiske screeningen kan foregå:

- 1) Dagens praksis innbefatter KUB-test hos gravide i risikopopulasjon (se tidligere indikasjoner for prenatal risikovurdering). Ved en påvist høy risiko tilbys invasiv testing i form av fostervannsprøve eller morkakeprøve (figur 2).

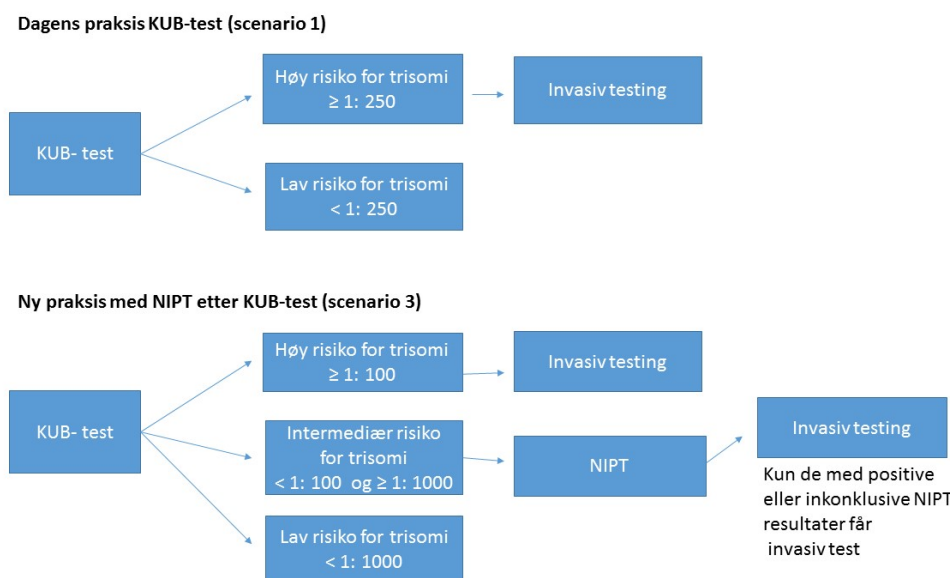
I Scenario 2 og 3 vil NIPT bli brukt etter KUB-testen (sekundærttest).

- 2) NIPT som sekundærttest for gravide med risiko etter KUB-testen. Gravide med positivt funn eller inkonklusive resultater fra screening med NIPT tilbys invasiv diagnostisk testing
- 3) NIPT som sekundærttest for gravide i en mellomrisikogruppe. Gravide som etter KUB-testen har svært høy risiko etter KUB-testen henvises direkte til invasiv testing (figur 2).

I scenario 4 vil NIPT erstatte KUB-testen (primærttest).

- 4) NIPT som primærttest samt tidlig ultralydunderøkelse av gravide i risikopopulasjon. Gravide med positivt screeningfunn fra NIPT tilbys invasiv testing. Ved inkonklusive resultater gjøres NIPT på nytt før den gravide tilbys invasiv diagnostisk testing.

Figur 2. Alternative scenarier med og uten NIPT i fosterdiagnostisk screening for trisomi for gravide over 38 år (se også figur 4 for alle scenarioene)



I vår utredning har vi oppsummert tall for NIPTs diagnostiske treffsikkerhet for hele populasjonen av gravide og i en risikopopulasjon som er representativ for den norske befolkning. Den diagnostiske treffsikkerheten i høyrisikopopulasjonen vil være lik i alle scenarionene. Organiseringen av tilbudet vil imidlertid være avgjørende for antall oppdagete tilfeller og antall invasive undersøkelser blant høyrisikopopulasjonen. Den helseøkonomiske vurderingen gjøres med utgangspunkt i de ulike scenarionene for organisering av tilbudet (for detaljer se figur 4 i helseøkonomi delen).

Beskrivelse av metoden NIPT

Blodplasma inneholder cellefritt DNA (cfDNA), det vil si DNA som ikke er bundet til cellekjernene. Hos gravide kvinner vil en liten del av fosterets cfDNA (cffDNA) finnes i mors blod, dette kalles den føtale fraksjonen av alt cellefritt DNA i blodbanen. cffDNA har sitt utspring fra morkaken, med hele det føtale genomet representert, og kan identifiseres fra uke fire i svangerskapet (12). Mengden av cffDNA stiger i løpet av svangerskapet og en antar at den føtale fraksjonen er mellom 10-20 % under graviditeten. Fra uke 10 antar man at den føtale fraksjonen er rundt 10 %. Den nedre grensen for å kunne utføre NIPT er en føtal fraksjon på 4 % cffDNA. CffDNA har kort halveringstid, og kort tid etter forløsning er det ikke lenger sporbart i mors blod. Dette gir sikkerhet for at det er foster-DNA fra den aktuelle graviditeten som testes og ikke DNA fra tidligere graviditeter (13). En av faktorene som påvirker mengden av fritt foster DNA i mors

blod er kvinnen vekt, og overvektige kvinner har vanligvis en lavere føtal fraksjon enn normalvektige kvinner.

Analysemetoden for NIPT ved trisomi baserer seg på en type DNA-sekvensering, kalt massiv parallell (shotgun) sekvensering (MPSS). Det finnes forskjellige varianter av denne sekvenseringen, og i den mest brukte MPSS sekvenseres hele genomet samtidig og sammenlignes mot en referansesekvens (14, 15). Hvis et foster for eksempel har trisomi 21, vil det finnes ett overskudd av fragmenter fra kromosom 21.

Aktuelle NIPT tester for trisomi

Flere typer NIPT tester er tilgjengelige (tabell 1) (16). Testene estimerer en risiko for aneuploiditet ved bruk av en forhåndsdefinert algoritme som inkluderer kromosom cfDNA nivå (Counts), føtal fraksjon av cfDNA og en a priori trisomi risiko basert på mors alder og graviditetslengde (fosterets alder). Testen vil gi ett svar på sannsynligheten for hver av de tre trisomiene.

Tabell 1. Kommersielle tester for NIPT som tester for ulike trisomier

Navn	Trisomier	Teknologi	Produsent
Harmony™	13,18,21	Target MPS	Ariosa, USA
Materni™	13,16,18,21,22 kjønnskromosomer Noen mikrobelesjoner	Shot gun MPS	Sequenom, USA
Verifi™	13,18,21 ± kjønnskromosomer	Shot gun MPS	Verinata Health USA
Panorama™	13,18,21	Target MPS	Natera, USA
InformaSeq SM	13,18,21 ± kjønnskromosomer		LabCorp Inc.

Organisering av det fosterdiagnostiske tilbudet for trisomi internasjonalt

Hvilke retningslinjer som gjelder, hvilke type tester som brukes og hvilken populasjon som tilbys fosterdiagnostisk test for trisomi varierer noe mellom de ulike landene i Europa, også mellom de skandinaviske landene. Norge har en bioteknologilov som regulerer prenatal diagnostikk (se ovenfor). I Sverige varierer praksis også mellom de forskjellige landstingene, hvor noen landsting tilbyr prenatal testing av trisomi til alle gravide, mens andre landsting kun tilbyr dette til gravide over en viss alder (15). I Danmark tilbys alle gravide en KUB-test, mens de med en sannsynlighet på >1:300 for kromosomavvik tilbys en invasiv test direkte (15). Sverige og Danmark vurderer for tiden som Norge om rutinemessig NIPT skal inkludere i den fosterdiagnostiske oppfølging av gravide. I England tilbys alle gravide en KUB-test og det er nylig avgjort at

NIPT skal tas inn som en sekundærttest etter KUB-testen i screeningprogrammet (14, 17). I Belgia er NIPT vurdert inkludert som sekundærttest etter KUB hvor alle gravide får tilbud om screeningstest (rundt 80 % tar testen), den foreløpige vurderingen er at NIPT-testen er for dyr til å implementeres som en del av det fosterdiagnostiske tilbudet (18). I Nederland foregår en nasjonal implementeringsstudie/evalueringsmetode av NIPT som screeningmetode for trisomi (19). Italia består også av regioner med egne regionale helsemyndigheter. En HTA- rapport (Health Technology Assessment) om innføring av NIPT for trisomi er under utarbeidelse og en pågående vurdering om innføring gjøres også i regionale helsemyndigheter i Italia (20).

Egenskaper ved en diagnostisk test

Sensitivitet, spesifisitet, prediktive verdier (positive og negative) og sannsynlighetsratio (likelihood ratio) er begreper som brukes for å beskrive egenskaper til diagnostiske tester og screeningmetoder.

Sensitivitet: andelen med sykdom blant de med positivt testresultat.

Spesifisitet: andelen uten sykdom blant de med negativt testresultat.

Positiv prediktiv verdi: sannsynligheten for at en person med utslag på testen (positivt testresultat) faktisk er syk (evt. har den undersøkte risikofaktoren).

Negativ prediktiv verdi: sannsynligheten for at en person uten utslag på testen (negativt testresultat) virkelig er frisk (evt. virkelig ikke har den undersøkte risikofaktoren). (for mer info se vedlegg 1)

Prediktiv verdi av en screeningmetode er avhengig av metodens sensitivitet og spesifisitet samt den aktuelle tilstandens prevalens i den undersøkte populasjon. Den er derfor en viktig verdi når en ser på en generell populasjon eller spesielle populasjoner (for eksempel en høyrisikopopulasjon). Ved screening i en generell populasjon er prevalensen gjerne lav for de sykdomsforandringer man leter etter, og andel falske positive svar blir derfor større. Brukes testen i en populasjon med høy prevalens (høyrisikogruppe), vil den prediktive verdien være høyere.

I en klinisk setting, er sannsynlighetsratio (likelihood ratio, LR) også ansett som en nyttig beskrivelse av testresultater. Positiv sannsynlighetsratio (LR+) sammenligner sannsynlighetene mellom sanne positive og falske positive testresultater, mens negativ sannsynlighetsratio (LR-) sammenligner sannsynlighetene mellom sanne negative og falske negative testresultater. En positiv likelihood ratio som er høyere enn 1 tilsier at testen er assosiert med «sykdommen».

Hvis NIPT skal brukes til screening av kromosomavvik hos foster er det viktig at den både har høy sensitivitet og høy spesifisitet. Det vil i dette tilfellet bety at NIPT evner å fange opp alle foster med kromosomavvik, og at det ved negativt testresultat med sikkerhet ikke foreligger trisomi hos fosteret. Et falskt positivt resultat innebærer at testen antyder at fosteret har trisomi, mens dette i virkeligheten ikke er tilfellet. Et falskt positivt resultat som ikke følges opp av en invasiv prøvetakning (morkakeprøve eller fostervannsprøve) kan føre til at et visst antall kvinner baserer sin vurdering om å av-

slutte svangerskapet på feilaktig informasjon. Et falskt negativt resultat innebærer at testen antyder at fosteret ikke har trisomi, selv om dette er tilfellet.

Nivåer av diagnostiske nyttestudier

Studier av diagnostisk nytte er vanligvis inndelt i fire nivåer. Dette er en forenkling av inndelingen foreslått av Fryback og Thornbery i 1991 (21):

Nivå 1: Teknisk ytelse

Nivå 2: Diagnostisk nøyaktighet

Nivå 3: Studier på pasientutfall (klinisk effekt)

Nivå 4: Kost-nytte studier

For nivå 2: NIPT er en ny test som potensielt kan erstatte eller supplere andre konvensjonelle diagnostiseringsverktøy. Ved innføring av nye diagnostiske verktøy bør den nye testen ha økt sensitivitet i forhold til de konvensjonelle testene for å redusere antall pasienter som tester falskt negativt. Et nytt diagnostiseringsverktøy bør også ha en økt spesifisitet for å hindre at pasienter tester falskt positivt. Studier av diagnostisk nøyaktighet gjøres gjerne i form av tverrsnittstudier, studiedeltagere blir testet med ny test, og resultatene blir sammenlignet med en diagnostisk gullstandard/referansetest.

For nivå 3: Når et diagnostisk verktøy skal innføres, bør egenskapene til testen vurderes ut ifra om bruken av den fører til ønsket klinisk effekt. Dette kan evalueres ved for eksempel å vurdere om pasientene gjennomgår færre invasive prosedyrer, om de unngår unødvendig behandling eller får økt overlevelse etter innføringen av det nye diagnostiske verktøyet. Det er derfor ønskelig med studier som har slike utfallsmål. Randomiserte kontrollerte studier er det foretrukne studiedesignet for å belyse klinisk effekt.

Da NIPT er en test som vil føre til endring i oppfølging i forhold til dagens praksis, bør testen vurderes som en intervensjon der testen og den endrede oppfølgingen henger sammen.

Diagnostisk nøyaktighet og klinisk effekt

METODE

Inklusjonskriterier

I Kunnskapssenterets arbeid med å oppsummere effekt av tiltak baserer vi oss på eksisterende systematiske oversikter, så langt det er mulig. For en detaljert beskrivelse av Kunnskapssenterets arbeidsform henviser vi til vår håndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (22). Vi søkte systematisk etter nyere systematiske oversikter av høy kvalitet som kunne besvare delspørsmålene knyttet til diagnostisk nøyaktighet og klinisk effekt. Avhengig av forskningsspørsmål, kan slike systematiske oversikter inkludere studier med ett eller flere studiedesign.

Inklusjonskriterier for delspørsmål 1:

Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for trisomi

Populasjon:	Gravide (både høy og lavrisikogrupper for trisomi)
Indekstest (testen som undersøkes):	NIPT for aneuploidi av fosteret (trisomi 13, 18 eller 21)
Referansestandard (gullstandard):	Verifisert etter fødsel, eller ved invasive tester
Utfallsmål:	Testegenskaper: <ul style="list-style-type: none">- Sensitivitet- Spesifisitet- Prediktive verdier- Sannsynlighetsratio (Likelihood ratio) Inkonklusive resultater (%)
Studiedesign	Systematiske oversikter

Inklusjonskriterier for delspørsmål 2:

Sammenligning av å innføre NIPT for trisomi i forhold til dagens standard med KUB-test

Populasjon:	Gravide (både høy og lavrisiko for trisomi)
Intervensjon:	NIPT for aneuploidi av fosteret (trisomi 13, 18 eller 21)
Kontroll:	KUB-testen, dagens standard
Utfallsmål:	Antall invasive tester foretatt Antall trisomier som ikke ble fanget opp Inkonklusive resultater (%)
Studiedesign:	Systematiske oversikter

Litteratursøk

Vi utførte systematiske søk etter systematiske oversikter i følgende databaser, med tidsavgrensning fra 2010 til mai 2015:

- Epistemonikos
- Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) og Health Technology Assessment Database (HTA)
- Center for Reviews and Dissemination (CRD): Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) og Health Technology Assessment Database (HTA)
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
- Ovid Embase
- PubMed
- PROSPERO
- The EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database

Samtlige søk ble planlagt og utført av forskningsbibliotekaren (SSO), i samråd med prosjektlederen. Søketermene var basert på emneord og tekstord for NIPT (1. NIPT, 2. fritt foster DNA, 3. gravides blod AND føtal/prenatal/maternal-føtal, 4. genotyping AND føtal/prenatal/maternal-føtal). De fullstendige søkestrategiene finnes i vedlegg 2.

Artikkelutvelging og kritisk vurdering

To medarbeidere (LKJ, ASS eller MKK) vurderte uavhengig av hverandre titler og sammendrag på identifiserte referanser opp mot inklusjonskriteriene. Antatt relevante publikasjoner ble bestilt i fulltekst og gjennomgått av de samme to medarbeiderne. Uenighet om inklusjon ble løst ved diskusjon, eller ved å trekke inn en tredje prosjektmedarbeider.

Kvalitetsvurdering av systematiske oversikter ble utført av to medarbeidere (LKJ og SSO) uavhengig av hverandre. Kvalitetsvurderingen ble utført ved hjelp av Kunnskaps-senterets sjekklister for systematiske oversikter (vedlegg 3).

Dataekstraksjon

Prosjektleder hentet ut alle relevante data, og en prosjektmedarbeider (SSO) gikk gjennom beskrivelsene for å sikre at relevant informasjon kom med og at den var korrekt notert. Vi brukte datauttrekksskjema, og registrerte førsteforfatter, publikasjonsår, studiedesign, deltakere, tiltak, sammenlignende tiltak, utfall og resultater.

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hvert av utfallsmålene ble vurdert ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) i henhold til Kunnskaps-senteret sin håndbok (22). Graderingen gir en vurdering av hvilken tillit vi har til resultatene som presenteres i studiene. Ved hjelp av GRADE vurderer vi kvaliteten av dokumentasjonen for hvert utfallsresultat på tvers av de studier som har målt utfallet.

GRADE definerer kvaliteten på den samlede dokumentasjonen slik:

Høy kvalitet: Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Middels kvalitet: Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

Lav kvalitet: Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.

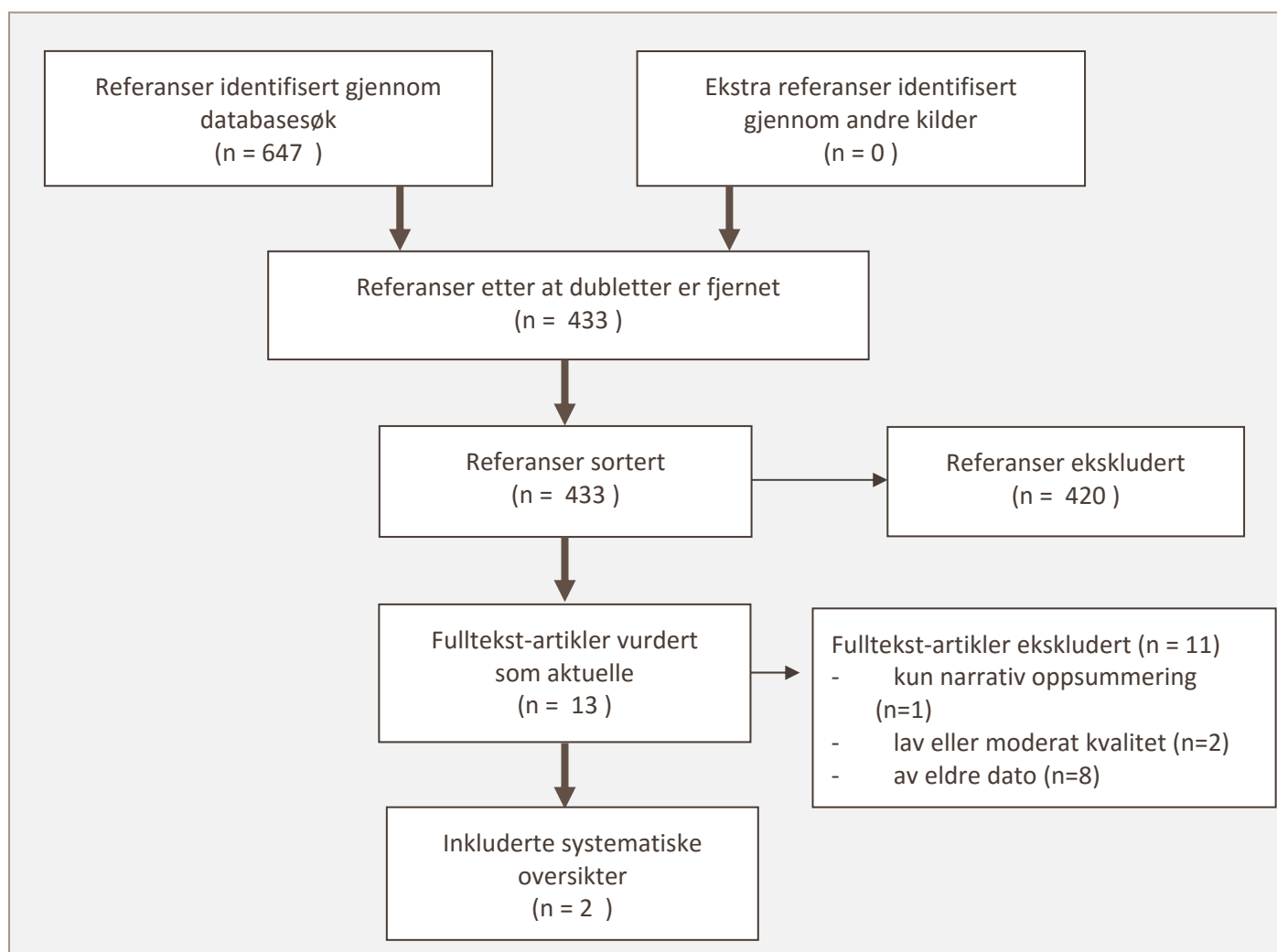
Svært lav kvalitet: Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

RESULTATER

Søkeresultat

Resultater av litteratursøket

De elektroniske litteratursøkene etter systematiske oversikter resulterte totalt i 647 referanser. Litteraturgjennomgangen og utvelgelsesprosessen er oppsummert i figur 3 og tabell over ekskluderte studier finnes i vedlegg 4.



Figur 3: Flytskjema som viser samlet utvelgelse av systematiske oversikter

Inkluderte systematiske oversikter

I litteratursøket etter systematiske oversikter fant vi to metodevurderinger (Health Technology Assessments (HTA)-rapporter) som oppfylte våre inklusjonskriterier: en svensk rapport fra Statens beredning for medicinsk och sosial utvärdering (SBU) (15), og en engelsk rapport fra Taylor-Phillips og medarbeidere (14) som også nylig ble publisert i en kortversjon (23) (tabell 2, vedlegg 5). Det var noe overlapp av utfall i de inkluderte systematiske oversiktene, og begge hadde inkludert mange av de samme primærstudiene. Vi valgte å inkludere begge oversiktene.

Tabell 2. Oversikt over de inkluderte studiene.

Referanse	Tittel	Antall inkluderte studier	Populasjon	Rapporterte utfall
Taylor-Phillips 2015 (14)	Systematic review and cost-consequence assessment of cell-free fetal DNA testing for T21, T18 and T13 in the UK – Final report	52 studier Alle typer studiedesign	Generell populasjon og høyrisiko-populasjon	Diagnostisk nøyaktighet Inkonklusive resultater Sammenligning med eksisterende praksis
SBU 2015 (15)	Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv forsterdiagnostik (NIPT) för trisomi 13,18 och 21	31 studier Alle typer studiedesign (høy eller moderat kvalitet)	Generell populasjon og høyrisiko-populasjon	Diagnostisk nøyaktighet Inkonklusive resultater

Metodologisk kvalitet på de inkluderte systematiske oversiktene

Oversiktene metodologiske kvalitet ble vurdert ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekkliste (vedlegg 3). Begge de inkluderte oversiktene oppfylte alle kriteriene fra sjekklisten, og ble dermed vurdert å ha høy metodisk kvalitet (tabell 3).

Tabell 3: Metodologisk kvalitet på de inkluderte systematiske oversiktene

Studie	Kriterier*									Totalt/9	Kvalitet
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Taylor-Phillips 2015 (14)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9	Høy
SBU 2015 (15)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9	Høy

Note: + = Ja, - = Nei, ? = Uklart

* Sjekklisten omfattet følgende kriterier: 1) metoder for å finne primærstudiene beskrevet, 2) et til-

fredsstillende litteratursøk utført, 3) inklusjonskriterier (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter) beskrevet, 4) seleksjon av studier gjort av flere personer uavhengig av hverandre, 5) kriterier for å vurdere intern validitet beskrevet, 6) validiteten til studiene vurdert i analysene, 7) metodene for sammenfatning klart beskrevet, 8) resultatene sammenfattet forsvarlig, 9) konklusjoner støttet av data i oversikten

De systematiske oversiktene inkluderer primærstudier av ulike typer studier. Hovedsakelig dreier det seg om to typer studiedesign: planlagte, prospektive (gravide fulgt fremover i tid) og retrospektive (hvor man har fryst ned blodprøver som blir testet i etterkant). I noen primærstudier testes ikke alle de gravide med begge testene, dette vil gi mindre tiltro til resultatene. I praksis innebærer dette at studiene har ulik kvalitet og klinisk relevans (14, 15). Historisk sett for alle kliniske studier som har studert NIPT i en klinisk setting har det vært en utvikling fra laboratorietestingsstudier (lav kvalitet) til de nyeste store kliniske observasjonsstudiene med over 100 000 deltagere som er de studiene som er mest klinisk relevante.

Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for påvisning av trisomi

Begge de inkluderte systematiske oversiktene omhandler diagnostisk nøyaktighet av NIPT for påvisning av trisomi, og sammenstilte i metaanalyser resultater for hver av de tre typene trisomi (14, 15). Alle testene ble målt mot en referansetest eller en gullstandard. Dette var enten en genetisk verifikasjon fra fostervannsprøve eller en morkakeprøve, samt en klinisk inspeksjon etter fødsel eller patologisk inspeksjon etter avbrutt svangerskap.

Vi rapporterer resultater både for en risikopopulasjon, dvs. at deltakerne i studiene er selektert i forkant av NIPT (basert på den gravides alder, blodprøver, ultralyd eller en kombinasjon av disse), og for en generell populasjon, dvs. at alle gravide kunne delta i studiene. I tillegg har vi rapportert resultater totalt fra alle studier som inkluderer studier uavhengig av om populasjonen var selektert eller ikke (14, 15).

For hver av trisomi typene har vi rapportert både sensitivitet og spesifisitet.

I tillegg ønsket vi å finne antall sanne positive (TP), antall falske positive (FP), antall falske negative (FN) og antall sanne negative (TN) funn. Vi benyttet disse tallene for å beregne andre relevante størrelser, det vil si prevalens, positive og negative prediktive verdier (PPV, NPV) og sannsynlighetsratio/likelihood ratio (LR+ og LR-). PPV, NPV, prevalens og LR+ og LR- ble rapportert der dette enten var oppgitt i den inkluderte systematiske oversikten eller der hvor vi kunne regne ut disse verdiene fra tallmateriale i den systematiske oversikten.

Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for påvisning av trisomi 21

I studiene som inngår i de systematiske oversiktene varierer forekomsten (prevalensen) av trisomi 21. I studier der deltakerne er selekterte (høyrisikopopulasjon) ligger

prevalensen rundt 2-3 %. Der deltakerne er generell populasjon (alle gravide) er den vesentlig lavere, omkring 0,25 % (tabell 4).

For høyrisikopopulasjonen er punkttestimatene for sensitivitet for trisomi 21 0,970 i den ene oversikten (14) og 0,998 i den andre oversikten (15), mens i en generell populasjon ligger punkttestimatene på 0,959 (14) og 0,993 (15). Spesifisiteten er generelt høy i alle populasjoner: 0,998 (KI 0,997-0,999) i en blandet populasjon (alle studier uavhengig av populasjon) (tabell 4).

Punkttestimatene for de positive prediktive verdiene for trisomi 21 i en høyrisikopopulasjon er hhv. 91,27 % (14) og 97,25 % (15). For en generell populasjonen av gravide beregnes den positive prediktive verdien til 80,83 % (15). En positiv prediktiv verdi tilnærmet lik 100 % tilsier at trisomi 21 er tilstede dersom testen er positiv. De negative prediktive verdiene er også gjennomgående høye, og det forteller oss at et negativt NIPT-resultat med stor grad av sikkerhet betyr at fosteret ikke har trisomi 21 (tabell 4).

Tabell 4:

Diagnostisk nøyaktighet for NIPT ved påvisning av trisomi 21

Referanse	Populasjon	Antall studier	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	PPV % (95 % KI)	NPV % (95 % KI)	Prevalens %	LR+	LR-	Quality of evidence- GRADE
Taylor-Phillips 2015 (14)	Alle studier uavhengig av kriteriere for inklusjon	41	0,971 (0,955-0,981)	0,998 (0,997-0,999)				501 (302-831)	0,029 (0,019-0,045)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Taylor-Phillips 2015 (14)	Høyrisiko	23	0,970 (0,948-0,983)	0,998 (0,994-0,998)	91,27 (87,83-93,99)	99,91 (99,82-99,96)	3,33 (2,99-3,70)	303 (213-431)	0,03 (0,01-0,05)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
SBU 2015 (15)	Høyrisiko	26	0,998 (0,981-0,999)	0,999 (0,999-0,999)	97,25 (96,41-97,94)	99,99 (99,99-100,00)	1,72 (1,64-1,8)	2022 (1541-2654)	0,00 (0,00-0,01)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Taylor-Phillips 2015 (14)	Generell	6	0,959 (0,874-0,987)	0,999 (0,998-1,000)						⊕⊕⊕○ MIDDELS
SBU 2015 (15)	Generell	6	0,993 (0,955-0,999)	0,999 (0,998-0,999)	80,83 (74,56-86,13)	100,00 (99,99-100,00)	0,25 (0,21-0,29)	1669 (1209-2304)	0,01 (0,00-0,04)	⊕⊕⊕○ MIDDELS

Resultatene er konsistente på tvers av ulike studier, og studiene er gjennomført under forhold som gjør at resultatene bør være overførbare til norske forhold. I vår GRADE-vurdering (vedlegg 7) nedgraderte vi kvaliteten på dokumentasjonen til middels kvalitet. Grunnen til nedgradering var fare for systematiske feil i de inkluderte primærstu-

diene, noe som betyr at vi har moderat tillit til at de estimerte verdiene for sensitivitet og spesifisitet ligger nær de «sanne» verdiene. Med utgangspunkt i disse estimatene kan vi beregne hva innføringen av rutinemessig bruk av NIPT for testing for en høyrisikopopulasjon og for gravide generelt vil bety i praksis.

Vi tar utgangspunkt i tallene fra Norge med omtrent 60 000 fødte barn hvert år. Av denne populasjonen vil ca. 4000 defineres som å tilhøre høyrisikopopulasjonen (24) og få tilbud om fosterdiagnostikk. Ved innføring av et program med rutinemessig testing med NIPT (som eneste test) av høyrisikopopulasjonen, vil man i gjennomsnitt klassifisere 128 med trisomi 21 og 3 860 uten trisomi 21 korrekt. Det vil si at 4 fostre kan forventes å bli feilaktig klassifisert uten trisomi 21 når de har trisomi 21 (falske negative) hvert år, mens 8 fostre blir klassifisert som positive på testen, selv om de ikke har trisomi 21 (falske positive) (for tall pr 1000 med 95 % KI, se vedlegg 7 basert på (14)).

Ved innføring av et program med rutinemessig testing med NIPT av alle gravide (antatt en hypotetisk dekningsgrad på 100 %), vil man årlig i gjennomsnitt klassifisere 120 med trisomi 21 og 59 760 uten trisomi 21 korrekt. Det vil si at 60 fostre kan forventes å bli feilaktig klassifisert uten trisomi 21 selv om de har trisomi 21 (falske negative) hvert år, mens 60 fostre blir klassifisert som positive på testen, selv om de ikke har trisomi 21 (falske positive) (for tall pr 1000 med 95 % KI se vedlegg 7 basert på (14)).

Diagnostisk nøyaktighet for påvisning av trisomi 18

Som for trisomi 21, avhenger forekomsten av trisomi 18 av hvilken populasjon det er snakk om. I en høyrisikopopulasjon er prevalensen i området 0,4 % til 1,5 % (tabell 5). I den generelle populasjonen av gravide er den vesentlig lavere, men vi har ikke funnet data som gjør det mulig å anslå hyppigheten.

Punkttestimatet for sensitivitet for trisomi 18 i en høyrisikopopulasjon er oppgitt til 0,977 (15) og 0,927 (14), mens i den generelle populasjonen ligger punkttestimatet noe lavere på 0,841 (14). Spesifisiteten er generelt høy i alle populasjoner og ligger på 0,998 (95 % KI 0,997-0,999) i en blandet populasjon. Punkttestimatene for de positive prediktive verdiene for trisomi 18 i en høyrisikopopulasjon varierer mellom 84,34 % (14) og 88,99 % (15), mens de for den generelle populasjonen er forventet å være lavere. Her har vi ingen oppgitte tall. En positiv prediktiv verdi tilnærmet lik 100 % tilsier at trisomi 18 er tilstede når testen er positiv. Ved lavere positive prediktive verdier gir testen flere falske positive testresultater. De negative prediktive verdiene er også gjennomgående høye for høyrisikopopulasjonen (nær 100%) (14, 15). Dette forteller oss at negativt NIPT- resultat har stor prediktiv verdi med henblikk på å fastslå at fosteret ikke har trisomi 18 (tabell 5).

Tabell 5:

Diagnostisk nøyaktighet NIPT ved påvisning av trisomi 18

Referanse	Populasjon	Antall studier	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	PPV % (95 % KI)	NPV % (95 % KI)	Prevalens %	LR+	LR-	Quality of evidence- GRADE
Taylor-Phillips 2015 (14)	Alle studier uavhengig av populasjon	37	0,931 (0,900-0,953)	0,998 (0,997-0,999)				514 (316-835)	0,070 (0,047-0,100)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Taylor-Phillips 2015 (14)	Høyrisiko	20	0,927 (0,889-0,953)	0,997 (0,995-0,999)	84,34 (77,90-89,51)	99,89 (99,80-99,94)	1,51 (1,28-1,77)	351 (239-517)	0,07 (0,04-0,13)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
SBU 2015 (15)	Høyrisiko	22	0,977 (0,958-0,987)	0,999 (0,998-0,999)	88,99 (86,30-91,32)	99,99 (99,98-99,99)	0,40 (0,36-0,43)	2035 (1609-2573)	0,03 (0,02-0,04)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Taylor-Phillips 2015 (14)	Generell	5	0,841 (0,597-0,949)	0,998 (0,997-0,999)						⊕⊕⊕○ MIDDELS

Resultatene er konsistente på tvers av de ulike studiene, og studiene er gjennomført under forhold som tilsier at resultatene er overførbare til norske forhold. I vår GRADE-vurdering (vedlegg 7) nedgraderte vi kvaliteten på dokumentasjonen til middels kvalitet. Grunnen til nedgradering skyldes fare for systematiske feil i de inkluderte primærstudiene, noe som betyr at vi har moderat tillit til at de estimerte verdiene for sensitivitet og spesifisitet ligger nær de sanne verdiene. Med utgangspunkt i disse estimatene kan vi beregne hva innføring av rutinemessig bruk av NIPT for screening av en høyrisikopopulasjon og for gravide generelt vil bety i praksis.

Antall gravide i risikopopulasjonen vil være lik for de tre trisomiene. Ved innføring av et program med rutinemessig screening med NIPT av høyrisikopopulasjonen (n=4000), vil man i gjennomsnitt klassifisere 56 fostre med trisomi 18 og 3 928 uten trisomi 18 korrekt, per år. Det vil si at fire fostre kan forventes å bli feilaktig klassifisert uten trisomi 18 selv om de har trisomi 18 (falske negative) hvert år, og 12 blir klassifisert som positive, selv om de ikke har trisomi 18 (falske positive) (for tall pr 1000 med 95 % KI, se vedlegg 7).

Diagnostisk nøyaktighet for påvisning av trisomi 13

Forekomsten av trisomi 13 blant fostre avhenger av hvilken populasjon det er snakk om. I en høyrisikopopulasjon er prevalensen i området 0,1 % til 0,5 % (tabell 6). I en generell populasjon av gravide antas den å være vesentlig lavere, men vi har ikke tilgang til data som gjør det mulig å beregne denne andelen.

Punkttestimatet for sensitivitet for trisomi 13 i en høyrisikopopulasjon er oppgitt til 0,975 (15) og 0,864 (14). I en generell populasjon ligger den langt lavere: 0,597 (14). Spesifisiteten er generelt høy i alle populasjoner: 0,998 (95 % KI 0,997-0,999) når alle populasjoner ses under ett. Punkttestimatene for de positive prediktive verdiene for trisomi 13 i en høyrisikopopulasjon varierer mellom 87,04 % (14) og 70,53 % (15), mens i en generell populasjon er den forventet å være lavere da sensitivitetstallene er lavere. En positiv prediktiv verdi tilnærmet lik 100 % tilsier at trisomi 13 er tilstede når testen er positiv. Ved lavere positive prediktive verdier vil testen resultere i flere falske positive resultater. De negative prediktive verdiene er også gjennomgående høye (nær 100 %) for høyrisikopopulasjonen (14, 15), og det forteller oss at NIPT-testens negative resultat har stor prediktiv verdi med stor grad av sikkerhet kan fastslå at fosteret ikke har trisomi 13 (tabell 6).

Tabell 6: Diagnostisk nøyaktighet NIPT ved påvisning av trisomi 13

Referanse	Populasjon	Antall studier	Sensitivitet (95 % KI)	Spesifisitet (95 % KI)	PPV % (95 % KI)	NPV % (95 % KI)	Prevalens %	LR+	LR-	Quality of evidence- GRADE
Taylor-Phillips 2015 (14)	Alle studier uavhengig av populasjon	30	0,827 (0,747-0,885)	0,998 (0,997-0,999)				512 (301-870)	0,174 (0,117-0,258)	⊕⊕○ ○ LAV
Taylor-Phillips 2015 (14)	Høyrisiko	14	0,864 (0,763-0,926)	0,996 (0,992-0,998)	87,04 (75,10-94,63)	99,97 (99,91-99,99)	0,50 (0,37-0,66)	1336 (635-2811)	0,06 (0,02-0,18)	⊕⊕○ ○ LAV
SBU 2015 (15)	Høyrisiko	18	0,975 (0,819-0,997)	0,999 (0,999-0,999)	70,53 (63,49-76,91)	99,99 (99,99-100,00)	0,10 (0,09-0,12)	2286 (1753-2981)	0,07 (0,04-0,13)	⊕⊕○ ○ LAV
Taylor-Phillips 2015 (14)	Generell	5	0,597 (0,298-0,838)	0,999 (0,998-0,999)						⊕⊕○ ○ LAV

Resultatene er konsistente på tvers av de ulike studiene, og studiene er gjennomført under forhold som gjør det rimelig å anta at resultatene er overførbare til norske forhold. I vår GRADE-vurdering (vedlegg 7) nedgraderte vi kvaliteten på dokumentasjonen til lav kvalitet. Grunnen til nedgraderingen skyldes fare for systematiske feil i de inkluderte primærstudiene, og at det var svært få tilfeller av trisomi 13 i studiene, som gjør at dataene er usikre. Til sammen betyr dette at vi har lav tillit til at de estimerte verdiene for sensitivitet og spesifisitet ligger nær de sanne verdiene. Med utgangspunkt i disse estimatene har vi beregnet hva innføringen av rutinemessig bruk av NIPT for screening av en høyrisikopopulasjon og for gravide generelt vil bety i praksis.

Ved innføring av et program med rutinemessig testing med NIPT av høyrisikopopulasjonen (n= 4000), vil man i gjennomsnitt klassifisere 16 med trisomi 13 og 3964 uten trisomi 13, korrekt. Det vil si at fire fostre kan forventes å bli feilaktig klassifisert uten trisomi 13 selv om de har trisomi 13 (falske negative) hvert år, og 16 blir klassifisert som positive, selv om de ikke har trisomi 13 (falske positive) (for tall pr 1000 med 95 % KI se vedlegg 7).

Tallene i tabellene 4, 5 og 6 gir sannsynligvis en liten underestimering av den diagnostiske nøyaktigheten, da det ble brukt en såkalt 0-korreksjon (zero cell correction) for data der det ikke var noen tilfeller av trisomi (14). Uten bruk av 0-korreksjon vil dataene være noe overestimert (14). Det var ingen statistisk signifikant forskjell på resultatene med og uten 0-korreksjon (14). Vi har derfor valgt å bruke tall med 0-korreksjon i de tallene vi videreformidler.

Den samlede sensitiviteten var lavere i studiene der deltakerne var fra den generelle populasjonen av gravide, sammenlignet med studier med høyrisikopopulasjon; 2 prosentpoeng lavere for trisomi 21, 9 prosentpoeng lavere for trisomi 18 og 26 prosentpoeng lavere for trisomi 13 (statistisk signifikant kun for trisomi 13) (14). Forfatterne av begge de systematiske oversiktene fant tegn til publikasjonsskjevheter i metaanalysene (14) (vedlegg 7). Både sensitiviteten og spesifisiteten var lavere i tvillingsvangerskap (14), men vi har valgt å ikke oppsummere separate tall for dette, da tallene er usikre.

Inkonklusive resultater

Av alle prøver som sendes til analyse vil noen komme tilbake med et inkonklusivt resultat (dvs. uten et konkret positivt eller negativt trisomi-svar). Både hvor ofte og hvorfor inkonklusive resultater forekommer bør utredes før en ny test skal implementeres.

For NIPT er det hovedsakelig tre årsaker til at testresultater blir inkonklusive; (a) pre-analytiske feil som for lite blod, feilmerking av prøver, for lang transporttid eller hemolyse av blodprøven, (b) utydelige resultater hvor prøven ligger i ett mellomsjikt som hverken kan klassifiseres som positiv eller negativ, (c) uleselige resultater (ingen resultater) ved analyse. Uleselige resultater kan i mange tilfeller bli tydelige ved retesting av prøvene. Hvis årsaken er lavt cffDNA fraksjon i mors blod vil retesting derimot ikke være til nytte.

I begge de systematiske oversiktene (14, 15) er forekomsten av inkonklusive resultater oppsummert etter årsakstypene nevnt ovenfor (tabell 7). Begge oversiktene påpeker at kompleksiteten i beskrivelsen av inkonklusive resultater er stor. Det er variasjon i hvordan de inkluderte studiene har beskrevet inkonklusive resultater i tillegg til at disse resultatene ofte er mangelfullt beskrevet. Oversiktene viser ikke til ett svar på hvor stor andel av testene som må tas på nytt. Vi angir resultatene knyttet til de ulike årsakene, fordi det er slik oversiktene har oppsummert resultatene.

Det er en variasjon i forekomst av inkonklusive resultater og vi oppgir bredden (range) av hva studiene i de inkluderte systematiske oversiktene rapporterer. Inkonklusive resultater som skyldes pre-analytiske feil ligger i størrelsesorden 0,14-10,6 % av alle prøvesvar (14). Utydelige resultater som hverken kan klassifiseres som positive eller negative, ligger i størrelsesorden fra 0,0 til 11,1 % av alle prøvesvar (14). Uleselige prøver eller ingen resultat, hovedsakelig grunnet for lite cffDNA i blodprøven, ligger i størrelsesorden fra 0,0 til 12,7 % (med gjennomsnitt 2,5 %) av prøvesvarene (14, 15). Taylor-Phillips (14) viser også til tall for prøver som etter første analyse hvor svarene var inkonklusive reanalyseres med ny blodprøve, av disse prøvesvarene vil fortsatt gjennomsnittlig 13,9 % være uleselige.

Tabell 7: Inkonklusive resultater ved bruk av NIPT som screeningstest.

		Pre-analytiske feil ^a	Utydelig resultat ^b	Uleselig resultat ^c	Uleselig resultat etter gjentatt prøve ^d
Taylor-Phillips 2015 (14)	Range (gj.snitt)	0,14-10,6 %	0,0-11,1 %	0,0-12,7 % (2,5 %)	2,8-100 % (13,9 %)
	Basert på	16 studier	5 studier	50 studier 363 572 graviditeter	14 studier, 5789 graviditeter
SBU 2015	Range (gj.snitt)	Ikke oppgitt	Ikke spesifisert	0,9-4,6 %	Ikke oppgitt
	Basert på	10 studier			

^aFor lite blod/plasmavolum, feilmerkede prøverør, lang tid fra prøvetagning til laboratoriet, hemolyse. ^bTesten gir uleselig eller ikke noen resultat, kalles «analytic failure» på engelsk. ^cTesten gir resultat som ikke kan tolkes hverken som positiv eller negativ da det er for lite cffDNA. ^dFeilrate etter gjentatt ny blodprøve.

Taylor-Phillips et al. (14) påpeker i sin oversikt at resultatene kan være spesielt vanskelige å tolke når det er snakk om graviditeter med tvillinger, maternell overvekt og in vitro fertiliserte svangerskap, og at en i slike tilfeller vil få hyppigere inkonklusive sammenlignet med andre svangerskapstyper.

Den systematiske oversikten fra Taylor-Phillips et al. (14) har ønsket å inkludere de inkonklusive resultatene eller testens feilrate i sine sammenstillinger av testens nøyaktighet, og har derfor tatt hensyn til dette i sine metaanalyser i en «intention to diagnose» analyse. De konkluderer med at det i metaanalysene ikke utgjør noen statistisk signifikant forskjell i sensitivitet og spesifisitet, men at det gir en liten eller ingen reduksjon. Ved inklusjon av testens feilrate vil sensitiviteten for trisomi 21 gå ned fra 97 % (KI 96-98 %) til 96 % (KI 94-97 %), for trisomi 18 vil sensitiviteten gå fra 93 % (KI 90-95 %) til 91 % (KI 87-93 %) og for trisomi 13 vil sensitiviteten gå fra 83 % (KI 74-89 %) til 80 % (KI 73-86 %). Tilsvarende ved inklusjon av testens feilrate i en «intention

to diagnose» analyse vil spesifisiteten bli redusert fra 99,8 % (KI 99,7-99,9 %) for alle tre trisomiene til 97 % (KI 96-98 %) for trisomi 21, 98 % (KI 97-98 %) for trisomi 18 og 98 % (KI 96-98 %) for trisomi 13. Reduksjonen i sensitivitet kan være en overestimering siden «intention to diagnose» analysene er et «worst case scenario», og fordi det allerede er gjort en 0-celle korreksjon (14). Reduksjonen kan også være en undereestimering da ikke alle studiene har rapportert antall inkonklusive testresultater og som dermed har blitt antatt å være null (per protokoll).

Sammenligning av NIPT med dagens praksis

Når en ny diagnostisk metode skal innføres bør egenskapene til testen vurderes i en klinisk hverdag hvor testen enten skal erstattes eller gjøres i tillegg til annen diagnostikk. I Taylor-Phillips (14) sin systematiske oversikt inkluderte forfatterne fem kliniske observasjonsstudier som sammenligner NIPT med dagens praksis. Studiene ble ikke sammenstilt i metaanalyser da de ikke var like med hensyn på populasjon og referansetest. Dette er også grunnen til at vi har valgt å rapportere data fra hver enkeltstudie (25-29).

Spesifisiteten til kombinert test (KUB) er vesentlig dårligere NIPT (25-27, 29). NIPT for trisomi 21 har lavere falsk positiv-rate, (0,04 % til 0,3 %) enn referansetesten KUB (3,6 til 5,4 %). Den positive prediktive verdien som er **sannsynligheten for at en person med utslag på testen er positiv, er også vesentlig høyere for NIPT sammenlignet med referansetesten**. Tallene varierer noe på tvers av studiene, bl.a. på grunn av forskjellige populasjoner med ulik prevalens av trisomi. NIPT fører sammenlignet med KUB til færre falske positive og fører til at færre gravide må gjennomgå en invasiv test for å få en bekreftelse eller avkreftelse på sin trisomi-status (tabell 8 og vedlegg 6).

For trisomi 18 er det vanskeligere å gjøre sammenligninger, da prevalensen av trisomi 18 er lav, og tallene dermed mer usikre. De oppgitte resultatene gjengir vi samlet i tabell 8 (spesifisert i vedlegg 6). Resultatene antyder en lavere falsk positiv-rate med NIPT, sammenlignet med referansetest, og en høyere positiv prediktiv verdi (vedlegg 6)

For trisomi 13 er det også vanskelig å gjøre sammenligninger pga. lav prevalens. De resultatene som er rapportert gjengir vi samlet i tabell 8 (spesifisert i vedlegg 6). Resultatene antyder en lavere falsk positiv-rate med NIPT sammenlignet med referansetest, og en høyere positiv prediktiv verdi. Den lave prevalensen gjør imidlertid dataene svært usikre.

Tabell 8: Sammenligning av NIPT med dagens praksis (KUB test eller annen referanse-test). For mer informasjon se vedlegg 6.

Referanse	Populasjon	Antall svangerskap (n)	Trisomi	NIPT		Kombinert test (KUB)*	
				FP rate %	PPV (95 % KI)	FP rate %	PPV (95 % KI)
Norton et al. 2015 (29)	Alle gravide	15 841	T21	0,06 %	80,9 (66,7-90,9)	5,4 %	3,4 (2,3-4,8)
Song et al. 2013*(28)	Under 35 år	1 741	T21,T18,T13	0,06 %	91,67 (59,8-99,6)	14,05 %	2,41 (0,98-5,4)
Quezada et al. 2015 (27)	Alle gravide	2 851	T21	0,04 %	97,0 (82,5-99,8)	5,0 %	19,7 (14,2-26,5)
Quezada et al. 2015 (27)	Alle gravide	2 851	T21,T18,T13	0,3 %	84,3 (70,9-92,5)	4,4 %	28,3 (21,9-35,8)
Nicolaides et al 2012 (26)	Alle gravide	1 949	T21, T18	0,1 %	83,3 (50,9-97,1)	4,5 %	10,3 (5,3-18,6)
Bianchi et al 2014(25)	Alle gravide	1 914	T21	0,3 %	45,5 (16,7-76,6)	3,6 %	4,2 (0,9-11,7)

*serum screening ikke ultralyd som i kombinert test i Song et al 2013 (28).

Resultatene i tabellen ovenfor viser at resultatene er konsistente på tvers av de fem studiene. Studien er dessuten gjennomført i en setting som gjøre resultatene overførbare til norske forhold. I vår GRADE-vurdering (vedlegg 7) nedgraderte vi kvaliteten på dokumentasjonen til middels kvalitet. Grunnen til nedgradering var faren for systematiske feil i de inkluderte primærstudiene, noe som betyr at vi har moderat tillit til at de estimerte verdiene for sensitivitet og spesifisitet ligger nær de sanne verdiene. Med utgangspunkt i spekteret for sensitivitet og spesifisitet som er rapportert i de fem studiene (14), beregnet vi hva innføring av rutinemessig bruk av NIPT istedenfor KUB test, vil bety i praksis.

Det ville vært ønskelig å ha data fra studier der NIPT ble sammenlignet med KUB-test i en høyrisikopopulasjon alene. Noen slik studie finnes foreløpig ikke, så vi har beregnet konsekvenser både av å innføre et program med rutinemessig testing for trisomi 21 med NIPT for alle gravide (prevalens 0,25%), og for en høyrisikopopulasjon (prevalens 1,72 %). Fire av studiene i tabell 8 (25-27, 29) brukte KUB som referansetest men var ikke sammenstilt i noen meta-analyse i Taylor-Phillips (14). Vi har derfor brukt range av sensitivitet og spesifisitet fra de fire studiene. Alle tall er oppsummert pr 1 000 gravide. Antall beregnede sanne positive og sanne negative, samt falske positive og falske negative er gjengitt i tabell 9 (GRADE). Prevalens for generell gravid populasjon (0,25

%) og høyrisikopopulasjon (1,72%) er tatt fra SBU sine tall (15), da vi ikke har norske prevalenstall.

Tabell 9. NIPT sammenlignet med dagens KUB-test i forskjellige populasjoner.

Setting:

Range of sensitivities NIPT: 0.99 to 1.00 | Range of specificities NIPT: 0.99 to 1.00

Range of sensitivities combined test: 0.79 to 1.00 | Range of specificities combined test: 0.95 to 0.96

Test result	Number of results per 1000 patients tested (95% CI)				Number of participants (studies)	Quality of the Evidence (GRADE)
	Prevalence 0.25%		Prevalence 1.72%			
	NIPT	CUB	NIPT	CUB		
True positives (patients with trisomy)	2 to 3	2 to 3	17 to 17	14 to 17	22380 (4)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹
	0 fewer to 0 fewer TP in NIPT		3 more to 0 fewer TP in NIPT			
False negatives (patients incorrectly classified as not having trisomy)	-1 to 1	-1 to 1	0 to 0	0 to 3	22380 (4)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹
	0 fewer to 0 fewer FN in NIPT		3 fewer to 0 fewer FN in NIPT			
True negatives (patients without trisomy)	988 to 998	944 to 962	973 to 983	930 to 947	22380 (4)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹
	44 more to 36 more TN in NIPT		43 more to 36 more TN in NIPT			
False positives (patients incorrectly classified as having trisomy)	-1 to 10	36 to 54	0 to 10	36 to 53	22380 (4)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹
	44 fewer to 37 fewer FP in NIPT		43 fewer to 36 fewer FP in NIPT			

1. Most of studies have high RoB (QAUDAS)

I hele den gravide populasjonen vil begge testene klassifisere like mange (2-3 pr 1000) med trisomi 21 korrekt. I en høyrisikopopulasjon vil NIPT føre til at 0-3 flere bli korrekt klassifisert med trisomi 21. I hele den gravide populasjonen vil 36-44 flere uten trisomi 21 bli korrekt klassifisert med NIPT ift KUB, mens for høyrisikopopulasjon er forskjellen liknende (36-43 flere pr 1000). For høyrisikopopulasjon vil 0-3 færre fostre forventes å bli feilaktig klassifisert uten trisomi 21 når de egentlig har trisomi 21 (falske negative) hvert år hvis NIPT byttes ut med KUB, mens i en generell populasjon vil det sannsynligvis være like mange falske negative med KUB og NIPT (-1 til 1). I begge populasjonenes beregninger vil rundt 40 færre fostre (37-44 alle, 36-43 høy risiko) pr 1000 som blir feilaktig klassifisert som positive på testen, selv om de ikke har trisomi 21 (falske positive) hvert år hvis NIPT byttes ut med dagens KUB screening (se tabell 9 og vedlegg 7).

Helseøkonomisk evaluering

METODE

Generelt

En fullstendig helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor både kostnader og konsekvenser av helsetiltak undersøkes. Helsegevinster kan uttrykkes enten i «naturlige enheter» som for eksempel antall leveår, antall nye tilfeller, hendelsesfrie dager, reduksjon i blodtrykk, eller som kvalitetsjusterte leveår (quality-adjusted life-years, QALYs). Hvis naturlige enheter brukes for å måle helseeffekter, kalles evalueringen for en kostnadseffektivitetsanalyse (cost-effectiveness analysis, CEA). I CEA beregner man kostnad per klinisk effekt enhet, for eksempel vunnet leveår, redusert sykkelighet, symptomreduksjon eller unngåtte hendelser (for eksempel hoftebrudd). Dersom helseeffekter er uttrykt i QALYs, kalles analysen en kostnad-per-QALY analyse (cost-utility analysis, CUA). Helsedirektoratets veileder i økonomisk evaluering av helsetiltak anbefaler CUA som analyse og QALYs som mål for helsegevinst (30).

I dette prosjektet har vi imidlertid valgt å bruke en CEA for å estimere helseøkonomiske konsekvenser av å innføre NIPT for påvisning av trisomi. Denne typen analyse er hensiktsmessig hvis effektmålet er klinisk effekt alene og er likt for alle helsetiltakene (her screeningsscenarioer for påvisning av trisomi) som er sammenlignet. I denne problemstillingen anser vi det å bruke QALY som mål på størrelsen av helsegevinster som etisk utfordrende. Dessuten er QALY-estimering av fosterets fremtidige livskvalitet og livslengde så krevende at det ligger utenfor rammen av prosjektet. De helseeffektene vi har valgt for vår problemstilling er: antall korrekt identifiserte tilfeller trisomi (sanne positive), antall uoppdagede tilfeller trisomi (falske negative) og antall invasive undersøkelser. I vår analyse beregner vi også totale kostnader for hvert av scenarioene, inkrementelle kostnader i forhold til dagens praksis (budsjettkonsekvenser), kostnader per oppdaget tilfelle av trisomi 21, 18 og 13 og inkrementelle kostnader per ett ytterligere oppdaget tilfelle. Usikkerheter i modellens parametere er håndtert ved å utføre énveis sensitivitetsanalyser. Selv om vi skrev i prosjektplanen at et samfunnsperspektivet skulle benyttes, har vi besluttet å utføre analysene i et helsetjenesteperspektiv. Dette perspektivet er i tråd med bestillerens behov. Vi har dessuten vurdert indirekte kostnader for den gravide og samfunnet som lave og dermed neglisjerbare. Tidsperspektivet i analysene er ett år.

I tillegg til å gjøre en CEA, har vi systematisk gått gjennom tilgjengelige økonomiske evalueringer av NIPT for påvisning av trisomi og oppsummert de mest relevante.

Tidligere litteratur om økonomiske evalueringer av NIPT for trisomier

I tidlig fase av prosjektet identifiserte vi en relativt nylig publisert (2014) oversikt over kostnadseffektivitetsstudier og veiledere fra Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (31). Litteratursøket i denne oversikten var avsluttet i februar 2014. Vi valgte derfor å avgrense vårt litteratursøk til perioden 2014 til august 2015.

Forskningsbibliotekar (SSO) utarbeidet og utførte søk etter økonomiske evalueringer i følgende databaser:

- The Cochrane Library: Health Technology Assessment Database (HTA) og NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- CRD databaser: Health Technology Assessment Database (HTA) og NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
- Ovid Embase
- PubMed

Det ble søkt etter alle typer økonomiske evalueringer. Søket ble avsluttet 19. august 2015. Fullstendig oversikt over søkestrategiene finnes i vedlegg 2. To prosjektmedarbeidere (MKK og ASS) gikk gjennom abstrakter og titler uavhengig av hverandre. Uenigheter rundt inkludering av studier ble diskutert og løst mellom de to medarbeiderne. De inkluderte studiene ble studert i fulltekst.

Modellstrukturen

Vi har konstruert et beslutningstre med fire alternative screeningsscenarioer som sammenlignes. Modellen skal reflektere dagens praksis (scenario 1) og alle relevante komparatorer (scenarioer 2 – 4). Scenarioene ble utarbeidet i samråd med fagekspertgruppen. De ulike scenarioene er som følger (se også figur 4):

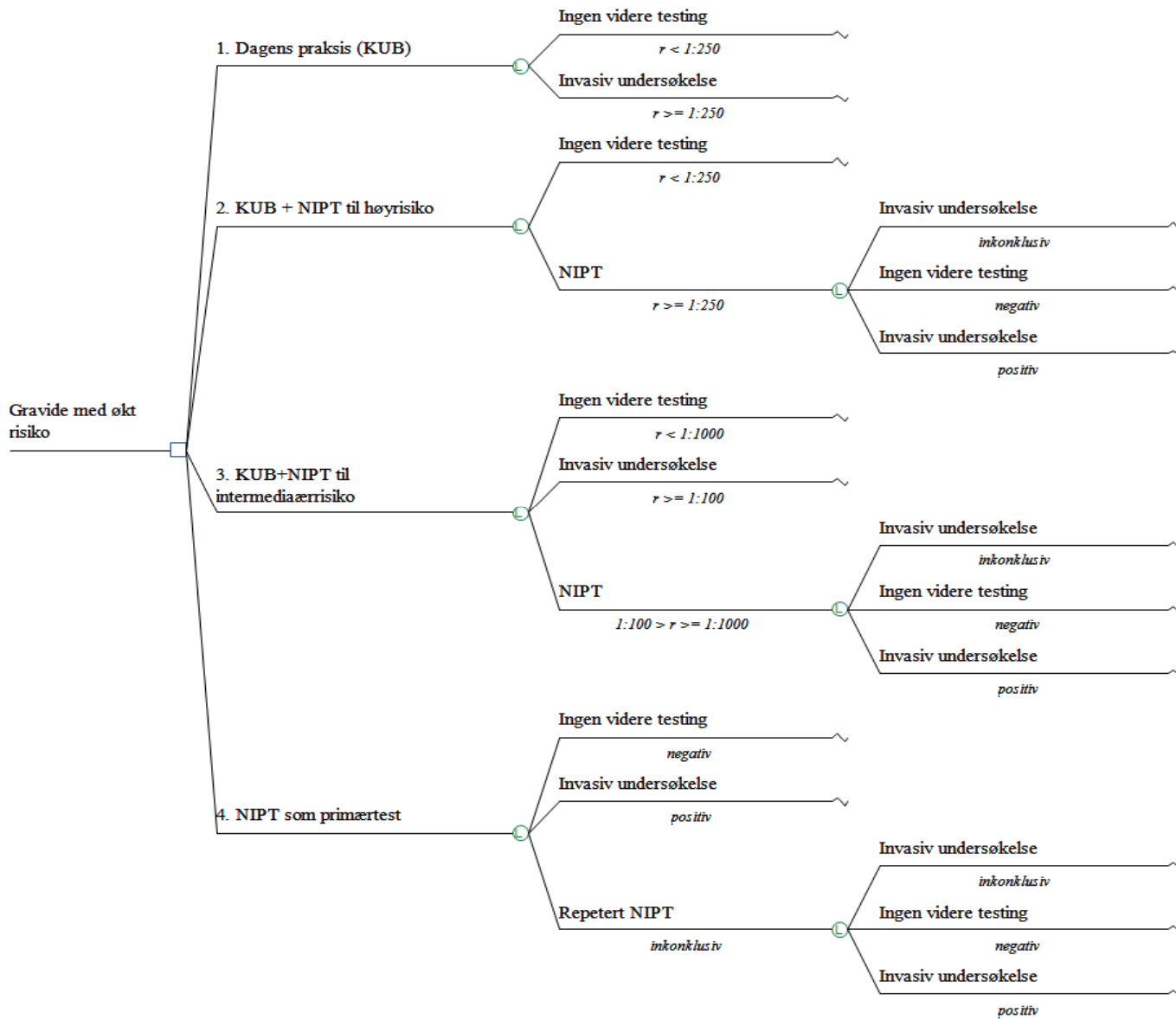
- 1) Dagens praksis innbefatter KUB-test som tilbys på grunn av kvinnens alder (over 38 år ved termin), tidligere barn med kromosomsykdom eller andre indikasjoner for prenatal diagnostikk regulert via retningslinjer (1). I følge veilederen i fødselshjelp i Norge, gjelder det en cut-off risikogrensen på 1:250 (1). KUB-testen består av tidlig ultralydundersøkelse med vurdering av væskeansamling i nakkeregionen («nuchal translucency, NT»), kombinert med biokjemiske analyser av PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) og fritt beta-hCG (chorion-gonadotropin) fra mors blod. Ved en risiko på 1:250

- eller høyere basert på KUB-test tilbys invasiv testing i form av enten amniocentese (AC) eller chorionbiopsi (chorionic villus sampling, CVS) (1).
- 2) NIPT som sekundærttest for gravide med risiko på 1:250 eller høyere etter KUB-testen. Gravide med positivt funn eller inkonklusive resultater fra NIPT tilbys invasiv testing
 - 3) NIPT som sekundærttest til intermediære risikogrupper gravide. Gravide som etter KUB-testen har risiko lavere enn 1:100 og lik eller høyere enn 1:1000 testes med NIPT. Gravide med positivt funn eller inkonklusive resultater fra NIPT tilbys invasiv testing. Gravide med risiko lik 1:100 eller høyere etter KUB-testen henvises direkte til invasiv testing
 - 4) NIPT som primærttest som tas samt tidlig ultralydunderøkelse. Gravide med positivt funn fra NIPT tilbys invasiv testing. Ved inkonklusive resultater fra NIPT skal nye prøver tas og testes. Ved fortsatt inkonklusive resultater tilbys gravide invasiv testing. Hensikten med ultralydundersøkelse er å blant annet finne vitalitet, graviditetslengde, tvillingsvangerskap og avdekke eventuelle strukturelle avvik

For hvert av de fire alternative screeningsscenarioene har vi beregnet: antall oppdagede tilfeller av trisomi 21, 18 og 13, antall uoppdagede tilfeller (falske negative) av trisomi, antall utførte invasive tester, totale kostnader og kostnad per tilfelle. I tillegg har vi for scenarioer 2-4 beregnet inkrementelle kostnader per ytterligere oppdaget tilfelle av trisomi i forhold til dagens praksis (scenario 1), såkalt ICER (Incremental cost-effectiveness ratio). ICER estimeres på følgende måte:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnad}_{\text{nytt program}} - \text{Kostnad}_{\text{dagens praksis}}}{\text{Effekt}_{\text{nytt program}} - \text{Effekt}_{\text{dagens praksis}}}$$

For de alternative scenarioene (scenarioer 2-4), har vi også beregnet NIPT-prisnivå hvor et nytt alternativ ville være kostnadsnøytralt, det vil si kostnad per oppdaget tilfelle trisomi forblir likt som ved dagens praksis. Analysene er utført i ett års perspektiv. Figur 4 nedenfor presenterer beslutningstreet med samtlige scenarioer



Modellparametere

Analysene er utført på en teoretisk kohort av 4 000 gravide kvinner som ifølge veilederen (1) er aktuelle for og har akseptert et tilbud om KUB-test. Bakgrunnen for dette var at analysene skulle undersøke helsemessige og økonomiske konsekvenser av bruk av NIPT i nøyaktig samme populasjon av gravide som i dag tilbys KUB-test. I følge Avdeling for medisinsk biokjemi ved St. Olavs hospital, har over 3 800 gravide utført KUB-testen i 2014 i Norge (24).

Gjennomsnittsalder hos disse kvinnene er 38 år og medianen er 38,7 år. Disse verdiene har vært stabile gjennom de siste årene (24). Vi har derfor antatt at denne populasjon gravide bærer en forhøyet risiko for trisomier sammenlignet med den generelle populasjonen. Estimater for denne underliggende risikoen, også kalt a priori risiko for trisomi 21 har vi tatt fra SBU rapporten (15). Tilsvarende risikoestimer for trisomi 18 og 13 tok vi fra studien til Savva et al. 2010 (32) for kvinner som er 39 år gamle, i samsvar med median i vår modellpopulasjon. Det er antatt at 95 % av gravide som tar imot tilbudet om KUB, går videre med invasiv testing om de får påvist høy risiko. Samme antagelse gjelder gravide som gjennomgår NIPT. For å beholde modellen enkel har vi antatt at gravide fra vår teoretiske kohort bærer kun ett foster hver. Vi har valgt å bruke resultater for høyrisikopopulasjonen fra metodevurderingen til Taylor-Phillips et al. 2015 (14) som NIPT nøyaktighetsestimater i standardanalysen.

Komplett liste over hovedantagelser for modellparametere ligger i tabell 10 nedenfor.

Tabell 10: Antagelser brukt i modellen

Beskrivelse	Estimat/Anslag	Kilde
A priori-sannsynligheten for trisomi 21	0,0172	SBU 2015 (15)
A priori-sannsynligheten for trisomi 18	0,0049	Savva et al. 2010 (32)
A priori-sannsynligheten for trisomi 13	0,0025	Savva et al. 2010 (32)
KUB-test – sensitivitet	0,86 (0,75-0,92)	Yang Liu et al. 2015 (33)
KUB-test – spesifisitet	0,96 (0,95-0,97)	Yang Liu et al. 2015 (33)
NIPT for trisomi 21- sensitivitet	0,970 (0,948-0,983)	Taylor-Phillips et al. 2015 (14)
NIPT for trisomi 21- spesifisitet	0,998 (0,994-0,998)	Taylor-Phillips et al. 2015 (14)
NIPT for trisomi 18 – sensitivitet	0,927 (0,889-0,953)	Taylor-Phillips et al. 2015(14)
NIPT for trisomi 18 – spesifisitet	0,997 (0,995-0,999)	Taylor-Phillips et al. 2015 (14)
NIPT for trisomi 13 – sensitivitet	0,864 (0,763-0,926)	Taylor-Phillips et al. 2015 (14)
NIPT for trisomi 13 – spesifisitet	0,996 (0,992-0,998)	Taylor-Phillips et al. 2015 (14)
DNA-basert trisomi test av fostervannsmorkakeprøve – sensitivitet	1	Antatt gullstandard

DNA-basert trisomi test av fostervannsmorkakeprøve – spesifisitet	1	Antatt gullstandard
Andel med risiko $\geq 1:100$ post-KUB	0,052	Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs (24)
Andel med risiko $< 1:100$ og $\geq 1:1000$ post-KUB	0,161	Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs (24)
Andel med risiko $< 1:1000$ post-KUB	0,787	Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs (24)
Andel identifiserte ved KUB med risiko $\geq 1:100$	0,75 (T21); 0,58 (T18); 0,58 (T13)	Huderer-Duric et al. 2000 (34)
Andel identifiserte ved KUB med risiko $< 1:1000$	0,054 (T21); 0,057 (T18); 0,134 (T13)	Taylor-Phillips et al. 2015 (14)
Andel identifiserte ved KUB med risiko $< 1:100$ og $\geq 1:1000$	0,196 (T21); 0,363 (T18); 0,286 (T13)	Beregnet
Andel NIPT med inkonklusive resultater	0,025	Taylor-Phillips et al. 2015 (14)
Andel NIPT med inkonklusive resultater etter gjentatt prøve	0,139	Taylor-Phillips et al. 2015 (14)
Andel gravide som går videre til invasiv diagnostikk om de får påvist høy risiko	0,95	Uttalelsene fra faggruppen (35)(Cathrine and Guttorm)
Avskrivningstid på laboratoriestyr	8 år	UiT (36), antagelse
Arbeidstid per én NIPT test	0,5 h	Antagelse
Andel gravide med krav på refusjon av pasientreise	0,6	Antagelse basert på Syke-transportforskriften (37) og SSB

Kostnader

I standardanalysen har vi inkludert helsetjenestekostnader for oppfølging av gravide som har forhøyet risiko for å få barn med trisomi. Kostnadene knyttet til vanlig oppfølging som er felles for alle gravide, for eksempel for første kontroll, er ikke inkludert. Vi har inkludert kostnader ved screening og diagnostiske tester fram til utelukket eller bekreftet diagnose. Vi har også inkludert kostnader knyttet til pasientreise for den andelen gravide dette er aktuelt for, siden disse kostnadene er dekket av det lokale helseforetaket. Tabeller 11 og 12 presenterer enhetskostnader og volumtall benyttet i analysene.

NIPT kostnader

Prisen brukt i analysen er et grovt estimat basert på opplysninger fra én av leverandørene (prislisten fra Ariosa i Vedlegg 8) og på antagelsen at det utføres minst 4 000 tester årlig ved ett og samme diagnostiske senter. Det er estimert at for å få etablert et slikt senter for NIPT for trisomi, kreves det investeringer på cirka 7,1 millioner kroner for innkjøp og installasjon av utstyr samt opplæring av personell. I tillegg kommer årlige utgifter på ca. 1,1 million kroner for service og støtte som faste

kostnader, uavhengig av antall utført analyser. Forbruksmateriell alene er estimert til å koste ca. 2 100 kroner per test. Det kan utføres 96 analyser samtidig (ikke færre enn 68). Det er antatt at én enkelt test krever en halv arbeidstime for en bioingeniør og at administrasjonskostnader er like som ved biokjemiske analysene for KUB-test. Antatt lineær avskrivning for laboratorieutstyret (samt installasjon og opplæring) over 8 år, ligger prisestimat for selve analysen på 3 082 kroner. NIPT-test inkludert prøvetaking ved en legetime koster 3 882 (strategi 2, 3) og 4 119 når det samme legebekket også inkluderer en ultralydundersøkelse (strategi 4).

Tabell 11: Enhetskostnader brukt i modellen.

Kostnadsbeskrivelse	Takstkode / DRG/Annen	Norske kroner*	Kilde
Tidlig ultralyd med nakkeoppklaring	DRG 914P	1 037	ISF 2015 (ref)
Analyse av PAPP-A og fritt β hCG	Takstkode 707E+fakturering	930*	Helse- og omsorgsdepartementet (38) og Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs (24)
KUB-test totalt		1 967	
Undersøkelse ved enhet for fostermedisin, prøvetaking	DRG 914 Q	1 285	ISF 2015 (ref)
DNA-basert trisomitest av fostervannsmorkakeprøve	Kostnadskartlegging OUS	2 434	Avdeling for medisinsk genetik, Klinikk for diagnostikk og intervensjon, OUS (39)
Invasiv testing totalt		3 719	
Legebesøk hos legespesialist	Takstkode 201b	800*	Helse- og omsorgsdepartementet (38)
Gjennomsnittlig arbeidskostnad (per 1 time), bioingeniør		384	Haukeland universitetssjukehus (40)
Laboratorieutstyr for NIPT		6 058 000	Ariosa prisliste (41), konvertert til norske kroner den 05.11.2015
Installasjon, opplæring og konsulent bistand ved oppstart NIPT		1 043 840	Ariosa prisliste (41)(ref. Robert), konvertert til norske kroner den 05.11.2015
NIPT oppstartskostnader uten avskrivning det 1. året		7 101 840	
Årlig serviceavgift		1 118 400	Ariosa prisliste (41), konvertert til norske kroner den 05.11.2015
Enhetskostnad for NIPT-analyse forutsatt		3 082	Beregnet på basis av Ariosa prisliste og antagelser om arbeidstid

4 000 tester per år		
NIPT totalt eksklusiv ultralydundersøkelse	3 882	Beregnet på basis av Ariosa prisliste og takstkode 201b
NIPT totalt med ultralydundersøkelse	4 119	Beregnet på basis av Ariosa prisliste og DRG 914P
NIPT Harmony test utført ved Ultralydklinikken for gravide i København	7 286	Pris for Harmony test hos Ultralydklinikken for gravide i København, konvertert med XE til norske kroner den 21.11.2015 (42)
Pasientreise tur-retur	504	Knoph Kvamme oppdatert til 10/2015 SSB (43)

*tallene omfatter både refusjonssatser knyttet til takstkoder (40 %) og driftstilskudd fra Regionale HF (60 %);

**inkluderer sosiale kostnader (pensjonskostnader, arbeidsgiveravgift og feriepenger).

Tabell 12. Volumtall brukt i modellen for forskjellige screeningsstrategier

Kostnadsbeskrivelse	Strategi 1 Dagens praksis	Strategi 2 NIPT- sekundærttest til høyrisiko- grupper	Strategi 3 NIPT- sekundærttest til inter- mediærrisiko- grupper	Strategi 4 NIPT- primær- test med ultra- lyd
Analyse av PAPP-A og fritt β hCG	4 000	4 000	4 000	0
Invasiv prøvetaking (fostervannsprøve eller morkakeprøve)	561	95	264	128
DNA-basert trisomitest av fostervannsmorkakeprøve	561	95	264	128
NIPT analyse	0	561	644	4 100
Pasient tur-retur reiser	2 736	2 794	2 945	2 477

Sensitivitetsanalyser

Usikkerhet knyttet til de parameterne som inngår i analysen har vi undersøkt med enveis deterministiske sensitivitetsanalyser (tabell 13).

1. I sensitivitetsanalyse 1 har vi benyttet en kostnad på 7 286 kroner for NIPT (vs. 3 882 kroner brukt i standardanalysen). NIPT test er kommersielt tilgjengelig hos private aktører i utlandet, blant annet i Danmark (42).

2. I sensitivitetsanalyse 2 har vi benyttet NIPT med diagnostisk nøyaktighet fra høyrisikopopulasjonen i den nye svenske metodevurderingen (15).

Tabell 13. Sensitivitet og spesifisitet benyttet i sensitivitetsanalyse 2

Beskrivelse	Estimat/Anslag	Kilde
NIPT for trisomi 21- sensitivitet	0,998	SBU 2015 (15)
NIPT for trisomi 21- spesifisitet	0,999	SBU 2015 (15)
NIPT for trisomi 18 - sensitivitet	0,977	SBU 2015 (15)
NIPT for trisomi 18 - spesifisitet	0,997	SBU 2015 (15)
NIPT for trisomi 13 - sensitivitet	0,975	SBU 2015 (15)
NIPT for trisomi 13 - spesifisitet	0,999	SBU 2015 (15)

Budsjettvirkninger

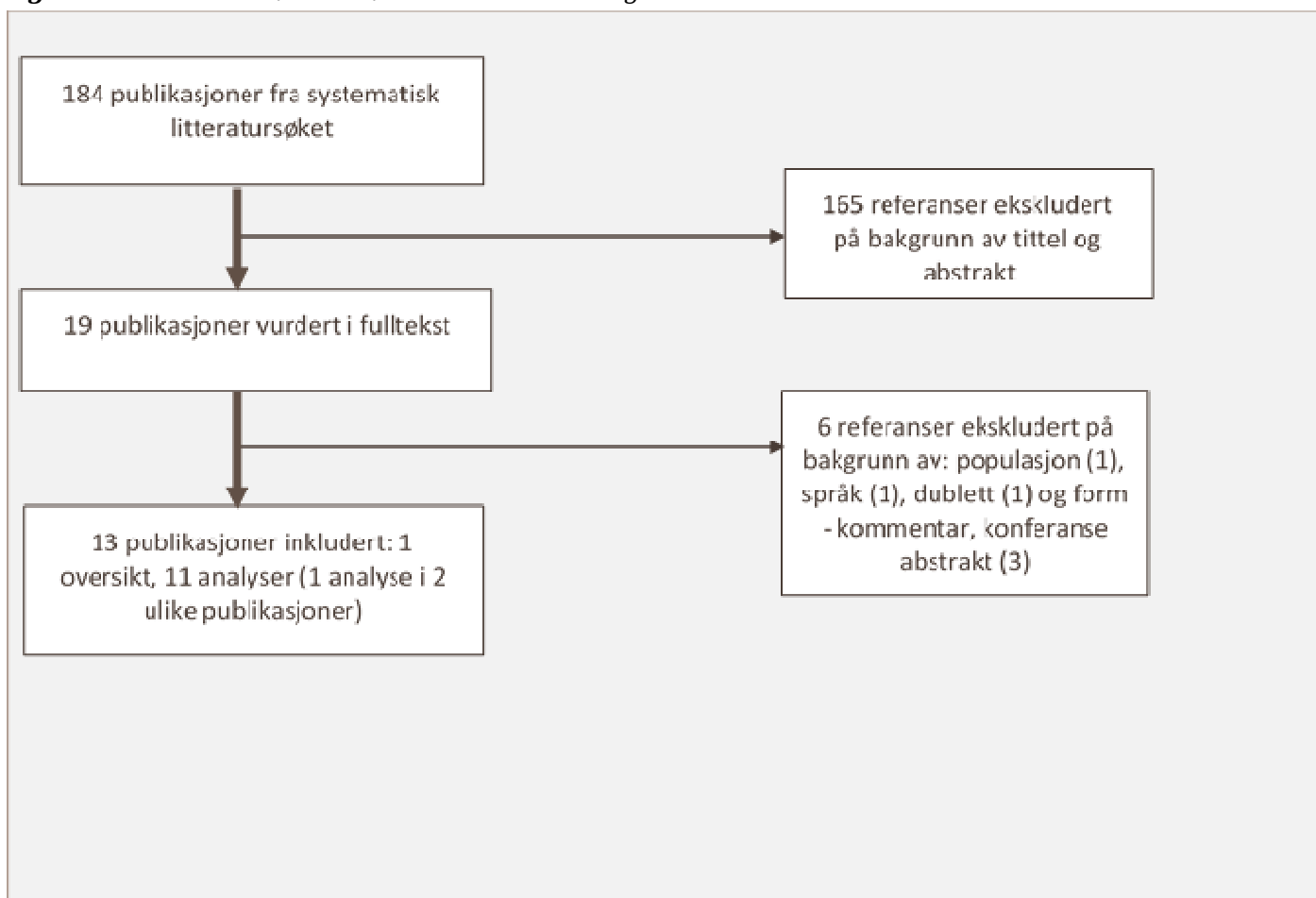
Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved å videreføre dagens praksis. Budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenesten i et nasjonalt perspektiv er belyst. Antall gravide som får tilbud om KUB-test i dag har vært stabilt gjennom flere år (24), noe vi derfor også antar i budsjettkonsekvensanalysen. Budsjettvirkninger for screeningalterнатivene er vurdert i et ettårs perspektiv.

RESULTATER

Resultater av litteratursøket

Litteratursøket etter økonomiske analyser resulterte i 184 treff. To prosjektmedarbeidere (MKK og ASS) gikk gjennom abstrakter og titler uavhengig av hverandre. Det ble selektert 19 publikasjoner til gjennomgang i fulltekst. Uenigheter rundt hvilke studier som skulle inkluderes ble diskutert og løst mellom de to medarbeiderne. Det ble inkludert 13 publikasjoner. Litteraturgjennomgangen og utvelgelsesprosessen er oppsummert i figur 5.

Figur 5. Resultater av søk etter økonomiske evalueringer av NIPT.



Blant de 13 inkluderte publikasjonene fant vi den tidligere nevnte oversikten fra kanadiske CADTH (31), en metodevurdering fra svenske Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering (15), en metodevurdering fra Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) (44), 1 studie fra Nederland, 1 fra Sverige, 1 fra Storbritannia, 1 fra Canada (omtalt også i CADTH rapporten), 1 fra Australia og 4 fra USA. I denne rapporten omtaler vi ikke alle publikasjonene, men oppsummerer og omtaler de som vi anser som mest relevante.

Den kanadiske oversikten rapporterer tidligere publiserte kostnad-effekt-analyser og retningslinjer (31). Oversikten inkluderer fire økonomiske evalueringer og en retningslinje. Samtlige av de økonomiske evalueringene sammenlignet konvensjonell testing med forskjellige strategier som inkluderte NIPT. Fra to til åtte strategier ble sammenlignet. Samtlige evalueringer sammenlignet oppdagede tilfeller av graviditeter med trisomi. Den første av de inkluderte studiene var fra Canada og sammenlignet åtte strategier. De seks strategiene som inkluderte NIPT reduserte antall invasive diagnostiske prosedyrer og et økt antall graviditeter med trisomi ble oppdaget. Kostnadene ble høyest med NIPT som primærttest (45). En studie fra USA presenterte resultatene som merkostnad per unngått tilfelle av trisomi 21 ved fødsel. Effekten av pris-forandringer for NIPT ble analysert i sensitivitetsanalyser med US \$2 000 antatt som et høyeste pris-estimat og US \$500 som et laveste estimat per enkel test. Det tilsvarer mellom kr 16 600 og kr 4 100 (xe.com September 2015). Det dyreste alternativet var universell NIPT og det rimeligste alternativet var KUB-test etterfulgt av NIPT (46). En annen inkludert studie fra USA undersøkte konvensjonell screening tilsvarende KUB-test versus NIPT for høyrisiko gravide. Resultatene viste at bruk av NIPT reduserer antall invasive tester og øker antallet oppdagede tilfeller av trisomi 21. Det rimeligste alternativet i denne studien var å inkludere NIPT for høyrisikogravide (28). Den siste av de inkluderte kostnad-effekt analysene var fra Australia og sammenlignet konvensjonell screening med NIPT for kvinner identifisert med en høy risiko. Strategien som inkluderte NIPT resulterte i færre invasive prøver, i likhet med i de andre studiene. Strategien som inkluderte NIPT var dyrest (47). En påfallende forskjell mellom studiene var at i tre tilfeller var det dyrere å inkludere NIPT i en screeningsstrategi enn å bruke konvensjonell screening mens det i det fjerde tilfellet var rimeligere (31).

«Statens beredning för medicinsk och social utvärdering» (15) utførte en kostnadskonsekvens analyse i 2015 som evaluerte ulike alternative strategier for NIPT for trisomi 21. Den svenske analysen inneholdt seks strategier. 1) Ingen test, 2) Kombinert ultra-

lyd og blodprøve (KUB) plus invasiv test for høyrisiko kvinner (>1 av 200), 3) KUB etterfulgt av NIPT for kvinner identifisert som høyrisiko. Ved positive NIPT-svar gis tilbud om invasiv test, 4) KUB etterfulgt av NIPT for kvinner med en risiko mellom 1:51-1:1 000. Kvinner med en risiko >1:50 henvises direkte til invasiv test, og ved positivt NIPT-svar tilbys invasiv test, 5) NIPT til samtlige gravide. Alle med positivt NIPT-svar tilbys invasiv test, 6) NIPT pluss ultralyd (UL) til samtlige gravide, der alle med positivt NIPT-svar tilbys invasiv test. Kostnaden per NIPT var antatt å være 5 000 svenske kroner. Utfallene var antall oppdagede tilfeller av trisomi 21, antall falske positive og antall falske negative med trisomi 21, antall invasive tester, samt antall prosedyrerelaterte spontanaborter etter invasivt inngrep. Kostnader per 10 000 gravide ble beregnet. Resultatene viste at antall sant identifiserte tilfeller var høyest med strategiene 5 og 6 (universell NIPT med eller uten UL) og antall spontanaborter etter invasiv test var lavest med de samme strategiene. Kostnadene var rundt svenske kr 50 000 000 for strategi 5 og 6 mens de var svenske kroner 18-19 000 000 for de øvrige strategiene unntatt strategi 1 (ingen test) (15).

Den belgiske kunnskapssenter for helsetjenesten (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, KCE) publiserte en fullstendig metodevurdering om NIPT for trisomi 21 i 2014 (44). Som del av rapporten ble helseøkonomiske aspekter undersøkt. Det ble vurdert to hovedstrategier: 1) NIPT som sekundær test etter KUB-test for varierende KUB-baserte risikonivåer som indikasjon for NIPT, 2) NIPT som primær test erstatter biokjemiske analyser av PAPP-A og fritt beta-hCG. NIPT kostnaden på 460 Euro (tilsvarende 4 250 Norske kroner, xe.com September 2015) ble brukt i analysen. Resultater ble følgende: NIPT enten som primær- eller sekundærttest reduserer antall invasive inngrep og antall prosedyrerelaterte spontanaborter. NIPT som primærttest reduserer også antall falsk negative resultater. NIPT som sekundærttest tilbyr kostnadsbesparelser, noe som ikke er tilfelle for NIPT som primærttest. Med NIPT som primærttest måtte kostnaden reduseres til ca. 150 Euro per test for at strategien ikke skal bli dyrere enn med KUB som primærttest.

Etter avsluttet søk fant vi informasjon om en påbegynt fullstendig metodevurdering om NIPT for trisomi 21, 18 og 13 fra Storbritannia, som skulle publiseres sent i 2015. Vi kontaktet forfatterne og fikk tilsendt et utkast til rapporten (14). I den helseøkonomiske analysen ble følgende strategier vurdert: 1) dagens praksis med KUB-test der invasiv test tilbys kvinner med beregnet risiko på 1:150 eller høyere, 2) NIPT som sekundærttest etter KUB med beregnet risiko på 1:150 eller høyere fulgt av invasiv test, 3) NIPT som sekundærttest etter KUB med cut-off på 1:1 000, 4) NIPT som primærttest tilbudt alle gravide. Kostnaden brukt i analysen var 232 pund (tilsvarende 3 041 norske kroner, xe.com 1.desember). Rapporterte utfallsmål var: prosedyrerelatert spontanabort, antall diagnoser, antall uoppdagede tilfeller (falsk negativ), kostnad per diagnose og totale kostnader. Resultatene var følgende: strategi 2) ga færrest prosedyrerelaterte spontanaborter, men flest uoppdagede tilfeller; strategi 3) oppdaget flere tilfeller med fortsatt sterk reduksjon i antall prosedyrerelaterte spontanaborter, mens strategi 4) var mest effektiv på antall oppdagede tilfeller, noe mindre effektiv på å begrense prosedyrerelaterte spontanaborter og det mest kostbare alternativet.

Generelt var de fleste av de tidligere analysene enten en kostnad-per-effekt analyse (CEA) eller en bredere type kostnad-konsekvens analyse. Antall oppdagede tilfeller, antall falske negative, antall invasive undersøkelser unngått, totale kostnader og kostnad per diagnose var blant de hyppigst analyserte og rapporterte utfallsmålene.

Standardanalyser

I tabellen 14 nedenfor presenterer vi resultatene samlet for våre fire valgte scenarier. I tabell 15 viser programkostnadene for de ulike scenariene fordelt på de ulike kostnadstypene.

Tabell 14. Hovedresultater for samtlige scenarier

	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Antall oppdagede trisomier	84,6	80,5	92,2	93,5
Antall uoppdagede trisomier	13,8	17,8	7,4	4,8
Antall invasive undersøkelser	560,6	97,1	265,9	139,9
Antall unngåtte invasive undersøkelser*		463,5	294,7	420,7
Programkostnader	11 332 188	11 814 063	12 841 525	18 635 452
Kostnad per trisomi diagnose	133 979	146 729	139 258	199 269
ICER		-118 532 (dominert)	197 750	4 439 589

*Variabelen beregnet i forhold til Scenario 1 (dagens screening praksis)

Tabell 15. Oversikt over kostnadene for samtlige scenarier

Kostnader	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Totalt				
KUB	7 868 000	7 868 000	7 868 000	0
NIPT	0	2 176 286	2 499 838	16 474 945
Invasiv undersøkelse	2 085 048	361 262	988 929	520 416
NIPT-repetert testing	0	0	0	388 174
Pasientreise	1 379 140	1 408 515	1 484 758	1 251 916
Programkostnader	11 332 188	11 814 063	12 841 525	18 635 452

Scenario 1 – dagens praksis

I scenario 1 utføres årlig screening av 4000 kvinner med KUB-test etterfulgt av 560 invasive undersøkelser, og 85 gravide får bekreftet trisomi hos fosteret. 14 tilfeller forblir uoppdaget. Programmets kostnader anslås til 11,3 millioner kroner, dvs. 134 000 kroner per trisomidiagnose. Oppsummerte resultater for scenario 1 er presentert i tabell 16.

Tabell 16. Resultater i form av effekt og kostnader for scenario 1.

Utfall	Resultater
Antall diagnostiserte T21	59,2
Antall uoppdagede T21 (falsk negative)	9,6
Antall diagnostiserte T18	16,9
Antall uoppdagede T18 (falsk negative)	2,7
Antall diagnostiserte T13	8,6
Antall uoppdagede T13 (falsk negative)	1,4
TOTALT	
Antall diagnostiserte trisomier	84,6
Antall uoppdagede trisomier	13,8
Antall invasive undersøkelser	560,6
KOSTNADER	
Programskostnader	11 332 188
Kostnad per trisomi diagnose	133 979

Scenario 2 – NIPT som sekundærttest til gravide klassifisert som høyrisiko etter KUB-test
I dette scenarioet med tottrinnscreening reduseres antall invasive undersøkelser kraftig sammenlignet med scenario 1 (97 vs. 561), men noen flere tilfeller av trisomi blir uoppdaget (81 vs. 85). De totale programkostnadene er noe høyere. Vurdering av ICER er utvetydig: scenario 2 er både dyrere og har dårligere effekt i form av færre oppdagede og flere uoppdagede tilfeller trisomi enn dagens praksis (scenario 1). Med andre ord er scenario 2 en såkalt dominert strategi, se tabell 17.

Tabell 17. Resultater i form av effekt og kostnader for scenario 2.

Utfall	Resultater
Antall diagnostiserte T21	57,4
Antall uoppdagede T21 (falsk negative)	11,4
Antall diagnostiserte T18	15,7
Antall uoppdagede T18 (falsk negative)	3,9
Antall diagnostiserte T13	7,4
Antall uoppdagede T13 (falsk negative)	2,5
TOTALT	
Antall diagnostiserte trisomier	80,5
Antall uoppdagede trisomier	17,8
Antall invasive undersøkelser	97,1
Antall unngåtte invasive undersøkelser	463,5
KOSTNADER	
Programskostnader	11 804 893
Kostnad per trisomi diagnose	146 615
ICER	-116 277*

**strategi er dominert*

Scenario 3 – NIPT som sekundærttest til intermediære risikogrupper gravide etter KUB-test

I scenario 3 blir det oppdaget 92 tilfeller av trisomi, antall uoppdagede tilfeller blir halvert i forhold til dagens praksis (scenario 1). Antall invasive undersøkelser reduseres med over 50 %. Totale programkostnader stiger med ca. 13 %. Vi kan se at både effekt i form av oppdagede tilfeller og kostnader er høyere enn ved scenario 1 og kostnaden for ett ytterligere oppdaget tilfelle (ICER) er ca. 196 000 kroner sammenlignet med dagens praksis. For å holde kostnad per diagnose konstant i forhold til dagens praksis, må NIPT-kostnaden senkes til 3 126 kroner per test. Se resultatene for scenario 3 samlet i tabellen 18 nedenfor.

Tabell 18. Resultater i form av effekt og kostnader for scenario 3.

Utfall	Resultater
Antall diagnostiserte T21	65,8
Antall uoppdagede T21 (falsk negative)	4,1
Antall diagnostiserte T18	18,2
Antall uoppdagede T18 (falsk negative)	1,6
Antall diagnostiserte T13	8,2
Antall uoppdagede T13 (falsk negative)	1,7
TOTALT	
Antall diagnosterte trisomier	92,2
Antall uoppdagede trisomier	7,4
Antall invasive undersøkelser	265,9
Antall unngåtte invasive undersøkelser	294,7
KOSTNADER	
Programkostnader	12 830 992
Kostnad per trisomi diagnose	139 143
ICER (sammenlignet med dagens praksis)	196 370
NIPT - pris påkrevd å gjøre alternativet kostnadsnøytral ifht dagens praksis	3 126

Scenario 4 - NIPT som primærttest samt tidlig ultralydunderøkelse

I dette scenarioet observerer vi en økning i antall korrekt identifiserte tilfeller av trisomi og kraftig reduksjon i antall invasive undersøkelser (75 % nedgang). Omtrent 5 tilfeller forblir uoppdaget, som er reduksjon på 65 % sammenlignet med scenario 1 og 35% sammenlignet med det nest beste scenarioet – scenario 3. Et program som beskrevet i scenario 4 koster 18,5 millioner kroner, noe som tilsvarer økning på 64 % i forhold til dagens praksis og på 45% i forhold til scenario 3. Kostnaden for ett ytterligere oppdaget tilfelle (ICER) er ca. 810 000 kroner når sammenlignet med dagens praksis og 4,5 millioner kroner sammenlignet med det nest beste scenarioet – scenario 3. For å holde kostnad per diagnose konstant i forhold til dagens praksis, må NIPT kostnaden senkes til 2 624 kroner per test. Resultatene for scenario 4 presenteres samlet i tabell 19.

Tabell 19. Resultater i form av effekt og kostnader for scenario 4.

Utfall	Resultater
Antall diagnostiserte T21	66,7
Antall uoppdagede T21 (falsk negative)	2,1
Antall diagnostiserte T18	18,2
Antall uoppdagede T18 (falsk negative)	1,4
Antall diagnostiserte T13	8,6
Antall uoppdagede T13 (falsk negative)	1,3
TOTALT	
Antall oppdagede trisomier	93,5
Antall uoppdagede trisomier	4,8
Antall invasive undersøkelser	139,9
Antall unngåtte invasive undersøkelser	420,7
KOSTNADER	
Programkostnader	18 568 392
Kostnad per trisomi diagnose	198 552
ICER (sammenlignet med dagens praksis)	817 140
ICER (sammenlignet med scenario 3)	4 439 589
NIPT - pris påkrevd å gjøre alternativet kostnadsnøytral ifht dagens praksis	2 624

Sensitivitetsanalyser

Enveis sensitivitetsanalyse 1

I denne sensitivitetsanalysen har vi benyttet en kostnad på 7 286 kroner for NIPT i våre analyser (vs. 3 882 kroner brukt i standardanalysen). Alle andre parameterne forblir de samme som i standardanalysen. Som forventet forblir effekt i form av antall diagnostiserte og uoppdagede tilfeller av trisomi og invasive undersøkelser uendret. Vi kan observere en kraftig økning i kostnader i alle scenarioer som innbefatter NIPT. Dette gjelder særlig scenario 4, hvor NIPT utføres som primærscreening. Da stiger de totale kostnadene til omtrent det tredoble. Det koster over 2 millioner kroner å oppdage ett ekstra tilfelle av trisomi sammenlignet med dagens praksis og nesten 16 millioner kroner sammenlignet med det nest beste alternativet – scenario 3. Konkusjoner for scenario 2 forblir uendret. Det involverer dårligere effekt i form av lavere antall oppdagede tilfeller og høyere kostnader enn ved scenario 1. Samlede resultater for sensitivitetsanalyse 1 presenteres i tabell 20 nedenfor.

Tabell 20. Resultater med NIPT kostnad på 7 286 kroner for samtlige scenarioene

	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Antall oppdagede trisomier	84,6	80,5	92,2	93,5
Antall uoppdagede trisomier	13,8	17,8	7,4	4,8
Antall invasive un-	560,6	97,1	265,9	139,9

dersøkelser				
Antall unngåtte invasive undersøkelser*		463,5	294,7	420,7
Program kostnader	11 332 188	13 722 655	15 033 871	35 792 933
Kostnad oppdaget tilfelle trisomi	133 979	170 433	163 032	382 733
ICER		dominert	484 987	15 906 604

*Variabler beregnet i forhold til Scenario 1 (dagens screening praksis)

Enveis sensitivetsanalyse 2

I sensitivetsanalyse 2 har vi brukt tall for diagnostisk nøyaktighet av NIPT i høyrisikopopulasjon fra den svenske metodevurderingen (15). Estimaten for diagnostisk nøyaktighet er høyere enn de fra den britiske metodevurderingen brukt i standardanalysen. Som forventet påvirker dette både effekt, kostnader per oppdaget tilfelle og ICER (tabell 21).

Tabell 21. Resultater med nøyaktighet data fra SBU 2015

	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Antall diagnostiserte T21	59,2	59,1	66,2	68,7
Antall uoppdagede T21 (falsk negative)	9,6	9,7	3,7	0,1
Antall diagnostiserte T18	16,9	16,5	18,6	19,1
Antall uoppdagede T18 (falsk negative)	2,7	3,1	1,3	0,4
Antall diagnostiserte T13	8,6	8,4	8,5	9,7
Antall uoppdagede T13 (falsk negative)	1,4	1,6	1,4	0,2
Antall diagnostiserte trisomier	84,6	83,9	93,2	97,5
Antall uoppdagede trisomier	13,8	14,5	6,4	0,8
Antall invasive undersøkelser	560,6	97,3	263,2	120,6
Antall unngåtte invasive undersøkelser*		463,3	297,4	440,1
Program kostnader	11 332 188	11 819 128	12 835 714	18 588 832
Kostnad per oppdaget tilfelle trisomi	133 979	140 906	137 667	190 623
ICER		-693 674	173 706	1 325 068

*Variabel beregnet i forhold til Scenario 1 (dagens screening praksis)

Høye estimater for diagnostisk nøyaktighet av NIPT reduserer kraftig forekomst av falskt negative (uoppdagede) tilfeller, som er spesielt synlig i scenario 4, hvor NIPT brukes som primærttest. Dette fører også til reduksjon av ICER for scenarioer 3-4. Scenario 2 forblir dominert, det vil si både dyrere og dårligere enn dagens praksis. Tabell 22 viser sammenlignende resultatene fra standardanalysen og sensitivitetsanalysen med høy diagnostisk nøyaktighet av NIPT.

Tabell 22. Sammenligning av resultater fra analysen ved bruk av a) nøyaktighet estimater fra Taylor-Phillips og b) nøyaktighet estimater fra SBU 2015

		Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Antall diagnostiserte trisomier	a)	84,6	80,5	92,2	93,5
	b)	84,6	83,9	93,2	97,5
Antall uoppdagede trisomier	a)	13,8	17,8	7,4	4,8
	b)	13,8	14,5	6,4	0,8
Antall invasive undersøkelser	a)	560,6	97,1	265,9	139,9
	b)	560,6	97,3	263,2	120,6
Antall unngåtte invasive undersøkelser*	a)		463,5	294,7	420,7
	b)		463,3	297,4	440,1
Programkostnader		11 332 188	11 814 063	12 841 525	18 635 452
			11 819 128	12 835 714	18 588 832
Kostnad per oppdaget tilfelle trisomi		133 979	146 729	139 258	199 269
			140 906	137 667	190 623
ICER			-118 532 - 693 674 (dominert)	197 750 173 706	4 439 589 1 325 068

*Variabel beregnet i forhold til Scenario 1 (dagens screening praksis)

Budsjettvirkninger

Tabell 23 nedenfor viser merkostnader for helsetjenesten ved innføring av NIPT for påvisning trisomi.

Tabell 23. *Budsjettvirkninger på tvers av screening scenarioer*

	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Programkostnader	11 332 188	11 814 063	12 841 525	18 635 452
Budsjettvirkninger per år		481 875	1 509 337	7 303 264

Etiske aspekter

METODE

Vi belyser her etiske aspekter ved bruk av NIPT for screening av trisomier eller for kjønnskromosom-bundne sykdommer hos foster. Vi baserer oss på en metode for vurdering av etiske aspekter ved helsetiltak som er utviklet for Kunnskapssenteret (22). Målsettingen er å belyse etiske utfordringer knyttet til helsetiltaket (trisomi eller for kjønnskromosom-bundne sykdommer) gjennom en rekke etisk relevante spørsmål, der man også tar hensyn til den konteksten helsetiltaket inngår i.

RESULTATER

NIPT gir opphav til en rekke etiske utfordringer. En del av dem er godt beskrevet i den internasjonale etiske faglitteraturen. Andre etiske utfordringer er tydeligere i en norsk kontekst hvor lokale begreper har preget den etiske debatten om fosterdiagnostikk i mange tiår (jfr begrepet «sorteringssamfunnet»). I dette kapitlet vil vi foreta en gjennomgang av de ulike etiske hensynene – av hva som «står på spill» - ved en eventuell innføring av NIPT i helsetjenesten. Nødvendigvis forutsetter en slik gjennomgang også en analyse av *hvem* det står noe på spill for – hvem som er berørte parter. Avslutningsvis vil vi forsøke å antyde noen alternative etiske rammeverk for regulering og tilbud av NIPT i den norske helsetjenesten.

Etiske rammer for fosterdiagnostikken i Norge dag

Etiske spørsmål ved fosterdiagnostikk diskuteres internasjonalt, men etiske vurderinger formes også i stor grad av lokale forhold, som ikke så lett fanges opp i den internasjonale faglitteraturen. Teknologiene som utgjør «fosterdiagnostikk» er selvsagt de samme verden over. Men reguleringen av dem og debattene om dem kan variere fra land til land. Norge kan sies å avvike fra land vi vanligvis sammenlikner oss med på to måter: Vi har hatt en noe strengere regulering av fosterdiagnostikk til nå, og vi har hatt en mer intens etisk debatt om fosterdiagnostikk.

Strengheten i reguleringen av fosterdiagnostikk i Norge kommer til uttrykk i form av et alderskriterium på 38 år som også reguleringsmessig omfatter tidlig ultralydundersøkelse (og dermed i praksis gjør tidlig ultralyd med måling av såkalt nakkeoppklaring forbudt for kvinner under 38 år uten høy risiko). En rekke andre land har enten opphevet alderskriteriet ved at fosterdiagnostisk ultralyd tilbys alle i første trimester, eller det praktiseres en lavere aldersgrense for direkte tilgang til invasiv diagnostikk.

En intens norsk offentlig etisk debatt om fosterdiagnostikk har foregått over flere ti-år. Fosterdiagnostikk har blitt et politisk spørsmål i Norge, og de fleste politiske partier har eksempelvis tatt stilling til hva de mener om «tidlig ultralyd» i sine programmer. Et søk i mediearkivet Retriever gir flere tusen treff på dette temaet. Hvorfor den norske debatten har blitt mer intens enn i mange andre land, er et komplekst tema. Her nøyer vi oss med å konstatere at vi må ta høyde for dette når etiske sider ved NIPT skal vurderes, nettopp fordi etiske vurderinger av noe nytt, alltid må ta utgangspunkt i hvor vi befinner oss fra før av.

De etiske rammene rundt fosterdiagnostikken i Norge er også spesiell i den forstand at man har forsøkt å dra et skarpt skille mellom «en god bruk» og en «problematiske bruk» av en og samme teknologi. I forarbeidene til Bioteknologiloven av 2003 skilles det eksempelvis skarpt mellom «fosterdiagnostisk bruk av ultralyd» og «ultralyd som en del av den alminnelige svangerskapsomsorgen» (48). Dette til tross for at ultralyd brukt i svangerskapsomsorgen (ultralyd i uke 18) åpenbart innebærer diagnostikk av fosteret - også diagnostikk som kan gi opphav til avgjørelser om abort. Skillet som ble trukket var politisk begrunnet og henviste blant annet til en bekymring for at screening for Downs syndrom skulle bli en realitet, bioteknologiloven sier;

«Som anført i stortingsmeldingen ønsker ikke departementet at screening av alle gravide for å kunne påvise økt risiko for sykdom eller utviklingsavvik hos fosteret, skal bli en etablert praksis i Norge. Departementet er av den grunn blant annet kritisk til en generell bruk av metoder hvor det tas blodprøver av gravide for å beregne risikoen for Downs syndrom. Departementet vil fremheve at det aldri har vært et mål for norske myndigheter å finne alle fostre med et utviklingsavvik» (48).

Reguleringen av fosterdiagnostikk og skillet mellom fosterdiagnostikk og svangerskapsomsorg ble møtt med protester fra fagmiljøene. Likevel var ikke bioteknologiloven uten forankring i det kliniske miljøet. Norske klinikere har i mange tiår fremholdt at flere av teknologiene som inngår i begrepet «fosterdiagnostikk» er å anse som medisin for fosteret (49). «Fostermedisin» har sånn sett blitt et honnørord som har preget den etiske og juridiske debatten trolig i større grad i Norge enn i en rekke andre land. Medisin for fosteret har blitt fremhevet som den kliniske ambisjonen og ønsket velkommen av politikerne. Den intense etisk-politiske debatten om «tidlig ultralyd» kan forstås som en strid om dette er medisin og teknologi «for» eller «mot» fosteret.

NIPT og berørte parter i en norsk kontekst

I en diskusjon om nye fosterdiagnostiske metoder finnes det noen berørte parter som gir seg selv, mens for andre vil det herske uenighet om en status som «berørt part». Ulike nasjonale diskusjoner, som beskrevet ovenfor, vil påvirke hvem vi «naturlig» tenker er en berørt part. En etisk vurdering av nye teknologier og metoder vil alltid måtte vurdere hvordan berørte parter rammes eller får det bedre eller verre. Derfor er det nyttig å avklare hvem som er berørte parter.

I fosterdiagnostikken er det åpenbart at den gravide kvinnen er en berørt part. Det er hun som bærer fosteret i sin kropp, og vi har lang tradisjon for å anerkjenne at kvinnen har råderett over sin kropp. Samtidig er det typiske svangerskapet i fosterdiagnostikken et ønsket og gjerne planlagt svangerskap, hvilket gjør det naturlig å tenke paret (i den grad det er et par) som berørt part.

At fosteret er en berørt part, kan virke åpenbart, gitt at det er diagnostikk på fosteret vi snakker om. Videre vil det virke urimelig at fosterets stemme og interesse ikke skulle være relevant all den tid mye av den kliniske aktiviteten går under merkelappen «fostermedisin». Samtidig vil det å si at fosteret er en berørt part, kunne være kontroversielt siden det fort leder til fastlåste fronter i en debatt om abort. I denne rapporten er det ikke rom for å forfølge dette spørsmålet i dybden. En mulig snarvei, er å velge det samme perspektiv som i fostermedisinen: Vi skal ivareta interessene til det fosteret som er ønsket skal bli til et barn. Som vi senere skal vise, har et slikt perspektiv en interessant følge for etiske vurderinger rundt NIPT. Det ivaretar hensynet også til det fremtidige barnet.

I norsk offentlig debatt omkring fosterdiagnostikken har også funksjonshemmede mennesker og familiene deres inntatt rollen som berørt part. Det er ingen felles enighet i internasjonale etikkmiljøer om at disse gruppene er å anse som en berørt part. Blant dem som mener det er en forbindelse mellom fosterdiagnostikken og funksjonshemmede, så finnes det en sterk og en svak variant av denne argumentasjonen: Den sterke vil si at fosterdiagnostikken diskriminerer ved at den bryter med prinsippet om at alle er like mye verdt (50). Den svake vil si at fosterdiagnostikken kan krenke i betydningen såre, ved at den sender et signal eller budskap om at noen liv kanskje ikke er verdt å leve (51-53). Rimeligvis vil det kunne følge langt strengere krav om regulering av fosterdiagnostikken om man er tilhenger av den første versjonen fremfor den andre. Det er forskjell på å diskriminere og såre. Men også «signaleffektens etikk» kan hevdes å romme godt begrunnede muligheter for regulering av fosterdiagnostikken (54). I tillegg til å være en utbredt argumentasjonslinje i norske medier, så viste også befolkningsundersøkelsen fra 2010 at 42% var helt eller delvis enig i påstanden om at fosterdiagnostikken sender sårende signaler til bestemte folkegrupper (55).

En rekke helseprofesjoner berøres konkret av fosterdiagnostikken uten dermed at vi kanskje vil tenke på dem som berørt i etisk forstand. Helsetjenesten som sådan berøres økonomisk av fosterdiagnostikk, og heri ligger det en mulig etisk dimensjon i form av prioriteringsmessige vurderinger. Men mer aktuelt som «berørt part» i den norske debatten, har vært den noe vage størrelsen «samfunnet». Bioteknologilovens formålsparagraf sier at loven skal bidra til «et samfunn der det er plass til alle». Veldig mye av kritikken mot fosterdiagnostikken har gått på at den leder til et «sorteringssamfunn» - altså et samfunn som man selv, uansett om man har en funksjonsnedsettelse eller ei, ikke vil ønske velkommen. Sånn sett så er det vel rimelig å tenke «samfunnet» som noe som gjør at vi alle berøres av fosterdiagnostikken, fordi man tenker at det er vesentlige normer og idealer som kan stå for fall dersom reguleringen av fosterdiagnostikken kommer skjevt ut.

Berørte parter I: Den gravide og NIPT

Et viktig trekk ved NIPT er at screeningtesten er «ikke-invasiv», i den forstand at det ikke stikkes noen nål inn i kvinnen for å suge ut fostervann. Kun en blodprøve fra den gravide er nødvendig for å utføre testen. Siden invasiv diagnostikk er forbundet med risiko for utilsiktet tap av fosterliv, vil en spare fosterliv ved å bytte ut invasiv diagnostikk med ikke-invasiv screening. I dette ligger en klar etisk gevinst, hvor berørte parter som kvinnen, paret og fosteret vil være vinnerne. Dette har også vært mye av drivkraften

ten for å utvikle NIPT, nemlig det å kunne tilby gravide kvinner risikofri fosterscreening fremfor risikofylt fosterdiagnostikk.

Et annet trekk ved NIPT er at testens spesifisitet og sensitivitet er så god at man en stund mente den kunne klassifiseres som en diagnostisk test. Fra et etisk perspektiv er tester som gir klare svar, bedre å forholde seg til enn tester som gir uklare svar. Grunnen til dette er at valgene som omgir testene blir enklere å forholde seg til og det er dermed lettere å forbinde økte valgmuligheter med økt autonomi. For å undersøke om fosteret har trisomi 13, 18 eller 21, synes NIPT å være overlegen KUB. KUB-testen gir et risikoestimat som kan være vanskelig for gravide å forholde seg til (hva er høy og hva er lav risiko?) med betydelig innslag av falsk positiv og falsk negativ problematikk. Dette er nesten fraværende ved NIPT. Den gravides (og hennes partners) forutsetninger for å kunne treffe opplyste valg øker dermed.

En bekymring i den internasjonale litteraturen på dette feltet, er at fraværet av risiko forbundet med prøvetakningen, kan bidra til det som har blitt kalt en «rutinisering» av testen (56-58). Fosterdiagnostisk testing går som regel hånd i hånd med et fokus på genetisk veiledning, refleksjon og selvstendige beslutninger. Når risikoen ved testen bortfaller, og testen kun representerer «en blodprøve», så kan det medføre en fare for at gravide ikke tenker tilstrekkelig nøye gjennom de mulige følgene av testen. Man ser også for seg at helsevesenet slakker på kravene til informasjon og genetisk veiledning fordi screeningtesten er risikofri (59). I dette ligger også en bekymring for at langt flere vil gjennomføre en slik test enn det antallet som hadde vært «naturlig» dersom alle gravide hadde tenkt seg nøye om. Empiriske studier fra USA kan tyde på at det er grunn til å ta denne bekymringen på alvor (60).

Den svenske etikk-rapporten om NIPT vier også mye plass til dette hensynet (15). Ikke bare antyder rapporten faren for «rutinisering» som vil gå ut over veloverveide valg, men den peker også på at rutiniseringen kan bidra til en forventning hos gravide om at NIPT er noe alle bør gjennomgå:

"Om provet oppfattas som en rutinåtgärd finns det en risk att den gravida kvinnan gör provet utan att reflektera över och förstå vad provet kan ge svar på och vad det inte kan ge svar på. Att själva provet är enkelt att ta, att det ger ett tillförlitligt svar och inte innebär någon missfallsrisk eller obehag, kan innebära att den gravida kvinnan/paret upplever en förväntan från omgivningen (eller sig själva) att genomgå provtagning." (61).

I norsk sammenheng vil relevansen av denne innvendingen i stor grad hvile på hvordan NIPT eventuelt vil tilbys gravide. Så lenge alderskriteriet opprettholdes, og NIPT kun tilbys gravide over 38 år som erstatning eller tillegg til KUB, vil ikke praksis nødvendigvis påvirkes nevneverdig. Kun et fåtall gravide tilbys da testen, og betingelsene for god veiledning og refleksjon burde være tilstede. Skulle alle gravide få tilgang til NIPT, vil det være en relevant bekymring at dette vil lede til «rutinisering».

Mottiltaket mot «rutinisering», slik det fremkommer i litteraturen, er økt vektlegging av veilednings- og informasjonstjenester som understreker viktigheten av å foreta gjennomtenkte valg. Det er foreslått at NIPT bør introduseres med krav om skriftlig samtykke og påtvungen betenkningstid (62). Dette vil øke den gravides bevissthet om at det er alvorlige og tunge valg forbundet med screeningtesten.

Berørte parter II: NIPT og funksjonshemmede

Dersom vi anerkjenner at personer med aktuelle funksjonsnedsettelse og deres familier er berørte parter i fosterdiagnostikken, vil et viktig spørsmål være om NIPT berører dem på noen som helst annen måte enn den fosterdiagnostikken vi allerede lever med og til en viss grad har akseptert.

En viktig påpekning i litteraturen relevant for dette temaet, er at formålet med NIPT synes å være mer spesifikt enn formålet med annen ikke-invasiv diagnostikk slik som tidlig ultralyd/KUB. KUB angir risiko for trisomier, men tidlig ultralyd/KUB kan også gi generell forsikring om at fosteret lever og har det bra, om det er tvillinger som deler morkake og trenger ekstra oppfølging, om det kan være fare for hjertefeil, etc. Gravide kvinners motivasjon for å ønske tidlig ultralyd/KUB er også trolig mangfoldige.

NIPT, derimot, mangler disse andre aspektene som preger ultralydteknologien. Den fremstår som en *rettet* test mot trisomier. NIPT er ikke en visualiseringsteknologi, og gravide kan ikke ta denne testen med ønske om å se barnet sitt. Hensikten med testen er ene og alene å avdekke risiko for kromosomavvik. Det innebærer også at et tilbud av NIPT med rimelighet kan oppleves som å sende et sterkere signal til mennesker som lever ute i samfunnet, primært mennesker med Downs syndrom, ved at det er «deres tilstand» man tester for i den hensikt å kunne gi et abortvalg. Er man tilhenger av den sterke fortolkningen som hevder at fosterdiagnostikk krenker i betydningen diskriminerer, så vil også en mer rettet fosterdiagnostikk uttrykke en tydeligere diskriminering. Sammenlikner man derimot med invasive tester som gravide over 38 år har blitt tilbudt siden tidlig på 1980-tallet (fostervannsprøve og morkakeprøve), fremstår ikke NIPT som vesensforskjellig. De vil alle være tester rettet mot å avdekke kromosomavvik. Så lenge NIPT blir tilbudt innenfor denne rammen, er det vanskelig å hevde at NIPT representerer en etisk relevant forskjell fra praksisen vi har i dag. Først dersom NIPT skulle tilbys til alle gravide, snakker vi om en ny situasjon, hvor mange med rimelighet vil kunne mene at «signalet» eller «budskapet» er kvalitativt forskjellig fra dagens praksis.

Det er verdt å merke seg at argumentet om at fosterdiagnostikken krenker eller sårer, ser ut til å være nærmere knyttet til noen diagnoser enn andre. I likhet med debatten om tidlig ultralyd, er det trolig at det også med NIPT vil være Downs syndrom som er fokus for debatten, mens trisomi 13 og 18 og kjønnskromosom-bundne sykdommer, ikke er et like stort tema. Dette har selvsagt sammenheng med at det å ha Downs syndrom er forenlig med å kunne leve et langt og godt liv, samt at den er mye hyppigere forekommende enn trisomi 13 og 18. I tillegg kommer det at Downs syndrom synes å uttrykke nettopp den annerledeshet som bioteknologiloven refererer til i sin formålsparagraf om å lage et samfunn som har plass til alle (63). Her er det kun rom for å påpeke at selv om man anerkjenner at fosterdiagnostikken generelt og NIPT spesielt har et sårende eller krenkende potensial, så gjelder dette trolig i større grad for trisomi 21 enn for andre tilstander.

Berørte parter III: Prediktiv informasjon og barnets rett til en åpen fremtid

NIPT er en metode som i prinsippet også muliggjør testing av hele fosterets DNA og dermed kan gi prediktiv informasjon om alt fra sent utbrytende alvorlig enkeltgen (monogen) sykdom til mer trivielle genetiske trekk som «disposisjoner» bestemt atferd og aktivitet (eks type muskelfibre som gjør barnet spesielt egnet til bestemte aktivite-

ter). Dette ligger delvis utenfor mandatet i denne metodevurderingen. Likevel er det viktig å antyde hva som står på spill dersom man utvider panelet av sykdommer og tilstander det testes for gjennom NIPT. Den raske teknologiske utviklingen og prisfallet på genomsekvensering, kan medføre til at denne problemstillingen snart blir aktuell. Vi skal se på tre utfordringer ved å utvide panelet av sykdommer og tilstander:

Abort ved sent utbrytende sykdommer. Spørsmålet om disposisjoner for alvorlig sykdom som bryter ut sent i livet bør inkluderes i panelet for NIPT, reiser for fullt diskusjonen om hva «alvorlighetskriteriet» i fosterdiagnostikken innebærer. Økte aborttall på «lettere» tilstander, anses av mange som en uønsket utvikling. Debatten om det som befinner seg mellom «lett» og «alvorlig» vil nok øke i årene som kommer, siden det teknologisk sett vil være enkelt å inkludere flere og flere sykdommer i en og samme test (64).

Veiledning ved utvidete paneler. NIPT har noe av sin attraksjon i at den kan hevdes å være enklere å veilede om enn f.eks. KUB. NIPT kan forstås som en rettet test mot trisomier, og er nærmere en ja-nei-situasjon enn den kompliserte risikovurderingen forbundet med KUB. Men i det øyeblikk NIPT eventuelt utvides til å omfatte en rekke (sjeldne) sykdommer og samtidig tilbys til gravide som førstetest, oppstår en annen veiledningsutfordring: Hvordan informere godt på forhånd om alle sykdommene det testes for? Praktiske og økonomiske hensyn tilsier at det vil være tilnærmet umulig å få til (64).

Når kvinnens rett til å vite går på bekostning av det fremtidige barnets rett til ikke å vite: At den gravide har rett til informasjon om fosteret kan i første omgang virke trivielt. NIPT har et enormt potensial som informasjonskilde om fosteret. I fremtiden er det mulig å forestille seg at gravide vil ønske denne blodprøven rett og slett for å få informasjon om fosteret, forstått som informasjon om sitt fremtidige barn, og ikke med tanke på å avslutte svangerskapet. I artikkelen «The ethical acceptability of using NIPT to test 'purely for information» tar forfatterne sterk avstand fra en slik bruk (57). Begrunnelsen er at dette ikke er forenlig med barnets *rett til ikke å vite*. I den norske bioteknologiloven understrekes også hensynet til barnets rett til ikke å vite, uttrykt gjennom et forbud mot prediktiv gentesting av barn under 16 år med mindre gentesting vil gi barnet en helsemessig gevinst. Barn skal selv få ta stilling til om de vil vite om genetiske predisposisjoner for sykdom eller for andre trekk når de er store nok, er tanken. Bioteknologiloven har imidlertid ikke noe forbud mot å gjøre presymptomatisk eller prediktiv testing av et foster. Så lenge formålet med slik testing har vært å gjøre abort, har dette sortert inn under en annen problematikk. I det øyeblikk den gravide ønsker slik testing kun for å få informasjon om barnet, derimot, blir fosteret som fremtidig barn en berørt part. Barnets rett til *ikke å vite*, dets rett til «en åpen fremtid» og dets rett til selv å velge gentesting eller ei, blir tilsidesatt. Dette er en etisk utfordring uten noen enkel løsning. Men det er åpenbart at det er gode grunner for å forsøke å motvirke en utvikling hvor gravide søker prediktiv geninformasjon om fosteret, bare for å vite.

Utenfor regulering: NIPT som DTC-test (direct to consumer)

Spesielt med NIPT er at testen kan bestilles over Internett. Norske gravide kan bestille NIPT-test fra en rekke ulike land. Selv om NIPT ikke skulle godkjennes i Norge, eller

bare tilbys til bestemte grupper, vil slike regler kunne omgås ved å bestille test-kit fra utlandet (eller ved å dra til utlandet).¹

Den lette tilgjengeligheten til NIPT over Internett, reiser noen nye etiske problemstillinger for reguleringen i Norge (65). NIPT-tilbyderne på nett gir svar på hvilket kjønn barnet har. I norsk lov er det forbudt å oppgi barnets kjønn før utgangen av 12. svangerskapsuke, med mindre det er mistanke om kjønnsbundet sykdom. I praksis vil NIPT tilbudt over nett gi informasjon om kjønn før utgangen av 12. uke – altså innen tidsrommet for selvbestemt abort i Norge. Utfordringen med NIPT og tidlig kjønnsinformasjon er trolig vesentlig større i de deler av verden som allerede sliter med kjønnsbaserte aborter og demografisk ulikevekt mellom kjønnene (66). Det vil neppe bli en stor strøm av norske gravide som søker informasjon om fosterets kjønn med tanke på å vurdere abort. Men muligheten er tilstede. Tilbud over Internett reiser også spørsmål om oppfølgingen av gravide i norsk helsetjeneste som har fått et testresultat i posten. Videre følger rettferdighetsspørsmålet ved at noen betaler seg til tester andre ikke får. Dette er for så vidt ikke nye spørsmål i helsesektoren. Men i fosterdiagnostikken er det nytt at den gravide ikke selv behøver å forflytte seg for å få utført avansert fosterdiagnostikk i utlandet. Både med invasiv diagnostikk som morkakeprøve og fostervannsprøve, og med ikke-invasiv diagnostikk som ultralyd, så har den gravide måttet forflytte seg ut av landet for å få tilgang på diagnostikk som hun ikke har hatt adgang til her hjemme. Med NIPT er dette forandret. Alt tyder dermed på at NIPT vil kunne prege norsk fosterdiagnostikk, også i en situasjon hvor man eventuelt skulle velge ikke å tilby testen. Dette er argumenter for at det kan være mer fornuftig å tilby testen innenfor et offentlig tilbud om fosterdiagnostikk enn utenfor.

Hvem bør tilbys NIPT?

Mange av de etiske utfordringene ved NIPT påvirkes av hvilke grupper som eventuelt får tilbud om NIPT. Det er med andre ord vanskelig eller umulig å påpeke etiske utfordringer ved denne testen uten å ta hensyn til hvem et tilbud vil rette seg mot. Så langt har den foreløpige konklusjonen i dette kapitlet vært at så lenge alderskriteriet opprettholdes, vil NIPT ikke reise fundamentalt andre etiske spørsmål enn hva dagens praksis gjør.

Spørsmålet er imidlertid om det er mulig å opprettholde alderskriteriet i fosterdiagnostikken med en noenlunde rimelig argumentasjon når NIPT er en realitet. Teknologi endrer verden, og NIPT og alderskriteriet tilhører ulike verdener. Forklaringen er enkel: Risikoen ved invasiv testing har lenge fungert som et mulig argument for hvorfor vi trenger et alderskriterium: Om alle skulle få tilgang til invasiv testing, ville antallet utilsiktede og uønskede tap av fosterliv bli såpass høyt at tilbudet totalt sett kunne hevdes å skade mer enn det ville gagne. Med KUB ble dette argumentet utfordret, men fremdeles kunne man argumentere med at KUB uten et alderskriterium ville føre til et betydelig forbruk av invasive tester (fordi så mange antall gravide vil få en forhøyet risiko på

¹ En mulig begrensning ligger i blodprøvetakningen. Dersom (fast-)lege må involveres, ligger det juridiske følger for helsepersonell i å medvirke til brudd på bioteknologiloven.

KUB-testen). Med NIPT reduseres behovet for invasiv diagnostisk testing betydelig (selv om det ikke forsvinner helt). Selv det å tilby NIPT til alle gravide som første screeningstest, ville trolig føre til et behov for færre invasive diagnostiske tester enn tilfellet er i dag med et strengt alderskriterium. Dermed utfordrer NIPT selve organiseringen av fosterdiagnostikken i Norge. Testen er selvsagt teknisk mulig å innføre innenfor dagens organisering og alderskriterium. Men det er vanskeligere enn tidligere å argumentere for at noen gravide, og ikke andre, bør få tilbud om fosterdiagnostikk i form av en slik test. Siden rettferdighet er et nøkkelord i regulering og tilbud av tester og diagnostikk i helsetjenesten, så er det etisk problematisk om man ikke kan begrunne og forsvare forskjeller i tilgang og tilbud. NIPT utfordrer oss sånn sett til en ny gjennomtenkning av fosterdiagnostikkens mål og mening.

Hva er forsvarlige begrunnelser for å tilby NIPT?

Siden tilbudet av fosterdiagnostikk i Norge har vært preget av alderskriteriet som ble introdusert tidlig på 1980-tallet, vil et eventuelt bortfall av alderskriteriet åpne opp spørsmålet om hva man skal mene er formålet med å tilby fosterdiagnostikk. Etske vurderinger av fosterdiagnostikken kan ikke løsrives fra vurderinger rundt hensikten eller formålet med denne praksisen. I tilknytning til dette ligger også spørsmålet om hva som hører inn under en offentlig helsetjeneste og hva som kan eller bør tilbys privat (Munthe 2015). Mye taler for at NIPT er en screeningstest og en teknologi som utfordrer etablerte praksiser i så stor grad at det er grunnlag for å bruke uttrykk som «paradigmeskifte» (67). Spørsmålet er hvilket paradigme vi bør skifte til.

I den internasjonale litteraturen finner man delte meninger om hva som er aktverdige grunner for å tilby fosterdiagnostikk. Som eksempel på mulige, men i manges øyne etisk uakseptable begrunnelser, nevnes ofte samfunnshensyn som å spare penger, eller ønsket om å redusere antall funksjonshemmede mennesker i samfunnet (68). Et høyverdig etisk hensyn, ville være hensynet til fosterets eller det fremtidige barnets beste og ønsket om å spare det for lidelse. Men få har klart å påvise at fosterdiagnostikk som leder frem til en abort, kan hevdes å være til fosterets eller det fremtidige barnets beste.

Et vesentlig hensyn som mange peker på i litteraturen, er hensynet til kvinnens og parets autonomi (selvbestemmelse) (69). Dette hensynet er eksempelvis det danske KUB-programmet blitt begrunnet med i offisielle dokumenter (Risiko og fosterdiagnostik 2003) (70). Men også autonomi, eller maksimering av autonomi, kan være en problematisk begrunnelse for et tilbud i helsetjenesten. Som flere har påpekt, så vil det være vanskelig utfra en ren autonomimodell å begrense hva vordende foreldre skal få vite om fosteret (68, 71). Dette blir et presserende spørsmål med NIPT nettopp fordi NIPT i prinsippet vil kunne gi informasjon om hele fostergenomet, og allerede nå kan det gis informasjon også om fosterets kjønn (72). Hvorfor skulle ikke vordende foreldre få tilgang til all informasjon om fosteret dersom det er autonomi og valgfrihet som er fosterdiagnostikkens hovedbegrunnelse?

I det danske screeningprogrammet fra 2004 tok man til en viss grad høyde for dette spørsmålet da man sa at valg og autonomi var hovedbegrunnelsen for programmet, men ikke forstått som «valg på øverste hylle» (70). Det er noen spesielle valg som går igjen som aksepterte valg i fosterdiagnostikken i ulike land, og disse valgene er knyttet til diagnostikk av og eventuelt abort ved alvorlige tilstander. Alvorlige tilstander rom-

mer et potensial for lidelse, kanskje ikke så mye på barnets vegne, men snarere med tanke på utfordringer av praktisk, psykologisk og eksistensiell karakter for foreldre og familie. Det er tilrettelegging for selvbestemmelse i slike alvorlige livsvalg, som ifølge de Jong og de Wert er den typiske begrunnelsen for fosterdiagnostiske programmer i europeiske land (71).

En åpenbar, men likevel ofte oversett begrunnelse for fosterdiagnostikk, er at man forebygger *engstelse* eller *uro* for å få et barn med alvorlig sykdom eller funksjonshemming. De færreste bærer på et barn med kromosomavvik eller kjønnskromosombundet sykdom. Selv for dem som tidligere har fått et funksjonshemmet barn, gjelder dette. Sånn sett er fosterdiagnostikkens primære funksjon i praksis å berolige gravide ved å fortelle at barnet (sannsynligvis) *ikke* har en tilstand foreldrene engster seg for. Har så dette noe med alderskriteriet å gjøre? Vel, vi vet at risiko for kromosomavvik øker med den gravides alder. Om gravide som har høy risiko for fosteravvik kan man med en viss rett si at de har større grunn til å engste seg enn de med lav risiko. Det er rimelig å anta at gravide kvinner på 45 år føler en større uro for at ikke alt er bra med fosteret enn gravide kvinner på 20 år. Risikoen er langt høyere. Det virker også rimelig å anta at en kvinne som tidligere har født et barn med trisomi 13, 18 eller 21 føler større uro ved et senere svangerskap, enn en som ikke har vært gjennom dette. Dette er en måte å tenke på, og kanskje den eneste, som fremdeles kan begrunne ulike kriterier i fosterdiagnostikken, deriblant alderskriteriet (53). Fosterdiagnostikkens oppgave blir da å trygge gravide som føler en velbegrunnet uro og engstelse for at ikke alt er bra. Uroen anses som «velbegrunnet» fordi risikoen er høy.

Forebygging av engstelse og uro i svangerskapet vil imidlertid være et hensyn i fosterdiagnostikken som ikke er lett forenlig med sterk regulering. Å gi rettigheter til fosterdiagnostikk til noen gravide, mens det er forbudt for andre å få, er lite forenlig med uro-tankegangen, særlig når det gjelder alderskriteriet. Forskjellen i risiko for kromosomavvik mellom en 38-åring og en 35-åring er marginal – så marginal at det er rimelig å hevde at det da må legges betydelig vekt på den subjektiv opplevde uroen eller engstelsen (73, 74). Da kan man ikke sette absolutte skiller på screeningtilbud i lovs form. Om man anser at fosterdiagnostikkens rasjonale er å «behandle» uro og engstelse i svangerskapet, så synes en liberal praksis å måtte følge av dette.

Et spesielt trekk ved NIPT, som det altså påpekes i litteraturen, er at det ikke bare er en ny fosterdiagnostisk test. Det er også en screeningstest som synes å tvinge frem en ny gjennomtenkning av *hvorfor* og *hvordan* vi som samfunn/helsetjeneste ønsker å tilby fosterdiagnostikk til gravide.

Fostermedisin eller fosterdiagnostikk som fokus i helsetjenesten?

Rekkefølgen på tester – hva som er en primærttest og hva som er en sekundærttest – kan ses på som et medisinsk-teknisk spørsmål. Imidlertid har vi tidligere beskrevet NIPT som en screeningstest rettet mot kromosomavvik, i kontrast til ultralyd som kan hevdes å romme både fosterdiagnostiske og fostermedisinske elementer i en og samme undersøkelse. Det betyr også at rekkefølgen på tester har en normativ dimensjon, og vil bety noe for overordnet hensikt og formål.

Valg av primær screeningstest vil derfor gi etiske konsekvenser for fosterdiagnostikken/svangerskapsomsorgen. NIPT kan bli en sekundærttest etter unormale funn på rutineultralyd i 18. uke. Eller, dersom tidlig ultralyd (med eller uten biokjemisk test, skul-

le bli et tilbud til alle, ville NIPT kunne fungere som sekundær screeningstest her. Fostermedisinen og det behandlingsmessige etoset ville da være den overordnede rammen, mens NIPT kommer inn som en risikofri måte å få avklart mistenkelige funn på². Det potensielt krenkende signalet fra fosterdiagnostikken nedtones. Samtidig innebærer det at færre gravide får kunnskap om potensielle kromosomavvik hos fosteret, og får dermed heller ikke muligheten til å velge om de vil bære frem eller søke om å abortere sitt foster.

En slik forslagsmodell vil fremdeles ikke løse alle utfordringer. Fremdeles vil gravide, uansett alder, kunne ønske seg NIPT som primær screeningstest. Spørsmålet er da om det bør finnes egne kriterier for tilbud om fosterdiagnostikk, slik vi har dem i dag, hvor maternell alder inngår som ett kriterium for slikt tilbud, eller om vi burde gi alle gravide ett og samme tilbud, slik danskene gjør, hvor fosterdiagnostikk og svangerskapsomsorg ikke er forsøkt skilt fra hverandre. Denne rapporten er ikke egnet for å forfølge dette temaet i detalj. I Helsedirektoratets rapport om Bioteknologiloven fra 2011 er flere mulige reguleringsscenarioer beskrevet (75). I Bioteknologirådets innstilling om fosterdiagnostikk fra 2015 er temaet ytterligere utdypet (76). Hovedpoenget i denne innstillingen er å illustrere hvordan etikken rundt NIPT vanskelig kan ses løsrevet fra hvordan samfunnet velger å organisere fosterdiagnostikken og svangerskapsomsorgen. En ytterligere kompliserende faktor er at valgene rundt organiseringen av fosterdiagnostikk og svangerskapsomsorg også influeres av at ulike fagmiljøer kan tilskrives ulike interesser (54). De fostermedisinske fagmiljøene som har satset tungt på ultralydundersøkelser, vil kunne tenkes å fremheve verdien av ultralydundersøkelse som primærttest. Medisinsk-genetiske miljøer som har forholdt seg til høyrisiko-gravide og gjerne familier med arvelig sykdom og funksjonshemming, vil antakelig ivre mer for NIPT som primær screeningstest. Det er etisk maktpåliggende at beslutningene som tas om fremtidig organisering av fosterdiagnostikken/svangerskapsomsorgen er godt begrunnede og gjennomsiktede (54).

² Forutsetningen for en slik innramming er selvsagt et premiss om at tidlig ultralydundersøkelser med fosterdiagnostikk har en gunstig effekt på sykkelighet/dødelighet pga fostermedisinsk tilpasset svangerskapsoppfølging, og dermed er uttrykk for et terapeutisk etos.

Diskusjon

Hovedfunn

Hovedfunnene fra den systematiske oppsummeringen

NIPT er en ny screeningtest for trisomi som kan brukes for å identifisere en høyrisikogruppe for videre utredning med invasive undersøkelser. Sensitiviteten og spesifisiteten av NIPT for trisomi er ikke 100 % og oversiktene inkludert i denne rapporten konkluderer med at screeningstesten derfor ikke bør brukes som en diagnostisk test til erstatning for diagnostisk invasiv testing (fostervanns- eller morkakeprøve) (14, 15).

Testens egenskaper er vesentlig bedre enn dagens KUB-test mtp. screening for trisomi 21 og trisomi 18, med god deteksjonsrate og en lav falsk positiv rate (14). Testens deteksjonsrate og falsk positiv rate er noe dårligere for trisomi 13 (14).

De første studiene som ble publisert viste at NIPT har god diagnostisk nøyaktighet for gravide kvinner over 35 år eller som av andre grunner hadde forhøyet risiko for trisomi hos fosteret. I studier av nyere dato har NIPT også vist god diagnostisk nøyaktighet blant gravide generelt. Den samlede sensitiviteten var likevel noe lavere i den generelle populasjon sammenlignet med en høyrisikopopulasjon (14).

Den økte diagnostiske nøyaktigheten til NIPT i forhold til dagens praksis (KUB), tilsier at færre gravide vil gjennomgå invasive diagnostiske tester for å avklare ev. trisomi hos fosteret.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Kvaliteten på forskningsresultatene om diagnostisk nøyaktighet og sammenligning med KUB-test fra de systematiske oppsummeringene

Vi har basert oss på to systematiske oversikter av høy kvalitet (14, 15). Begge systematiske oversiktene omfatter mange tverrsnitts- og kasus-kontrollstudier, som er vanlige studiedesign ved evaluering av diagnostisk nøyaktighet. Nyere studier i oversiktene omfatter også kohortstudier som prospektivt ser på nøyaktighet ved testing av trisomi, og noen studier sammenligner testingen med dagens standard screening med ultralyd og serumtester (KUB). De fleste studiene som er inkludert i disse to systematiske oversiktene har middels kvalitet, men en ser at nyere studier har vesentlig bedre design og

kvalitet. Hovedtyngden av studier er sponset av NIPT-produsenter. Den ene systematiske oversikten omfatter kun studier av høy eller middels kvalitet, mens den andre har inkludert alle studier uavhengig av kvalitet. I begge oversiktene har forfatterne beregnet diagnostisk nøyaktighet på tvers av de inkluderte studiene (14, 15). På tross av at de to oversiktene baserer seg på mange av de samme studiene, konkluderer den ene (14) med noe lavere sensitivitet enn den andre (15). Vi har valgt å være konservative og bruke estimatene fra Taylor-Phillips i våre økonomiske beregninger. Diagnostisk nøyaktighet som fremkommer ved «intention to diagnose» viser noe svakere tall, men disse er ikke statistisk forskjellig fra tall uten denne korrigeringen. Andre nye systematiske oversikter (4, 77) viser til samme gode resultater på diagnostisk nøyaktighet for trisomi 21, og noe lavere for trisomi 18 og 13.

Resultatenes betydning for praksis

NIPT er en risikofri screeningtest som kan tas tidlig i svangerskapet, og som med stor grad av sannsynlighet kan fastslå om et kromosomavvik foreligger eller ei. Tilbud om NIPT som en primær- eller sekundærttest innenfor det nåværende fosterdiagnostiske tilbudet med et alderskriterium på 38 år vil antakelig medføre færre invasive diagnostiske tester, og dermed også en reduksjon av utilsiktede og uønskede tap av fosterliv. Generelt kan NIPT tenkes å bli implementert på tre måter. 1. NIPT kan erstatte KUB-testen for å avgjøre hvorvidt det er grunnlag for å gå videre med invasiv diagnostisk test (scenario 4), 2. NIPT kan brukes i tillegg til KUB-testen, før ev. invasiv diagnostisk testing (scenario 2 og 3), 3. NIPT kan bli brukt som erstatning for invasiv diagnostisk prosedyre (ingen scenario i den helseøkonomiske utredning). NIPT har rimelig god diagnostisk nøyaktighet, men det vil fortsatt være noen falske positive og noen falske negative ved testingen. Derfor vil NIPT regnes som en screeningtest og ikke som en diagnostisk test. NIPT anbefales per i dag ikke i noen land som erstatning for invasiv diagnostisk prosedyre (9, 16).

Ved innføring av NIPT som screeningtest etter dagens lovgivning vil det bli gjort færre diagnostiske invasive prosedyrer enn dersom KUB brukes som screeningtest. Mange av de invasive testene som gjøres i dag er på kvinner som er falske positive ved en KUB-test, og denne andelen vil bli vesentlig mindre med NIPT som screeningtest. Det er en fare for at færre invasive tester kan redusere kvaliteten på invasiv testing fordi spesialister bør utføre ett visst minimum antall av prosedyren for at kvaliteten skal være tilstrekkelig god (16). En nylig metaanalyse viste at mindre enn 0,11 % av fostervannsprøvene og 0,22 % av morkakeprøvene førte til spontanabort (2). En dansk registerstudie viser til litt høyere tall hvor 1,4 % av fostervannsprøvene og 1,9 % av morkakeprøvene førte til spontanabort (11).

Konsekvensen av å inføre NIPT som sekundær test er undersøkt retrospektivt i en stor populasjonstudie fra Danmark, og viser at ved NIPT som dignostisk test vil være effektiv i å fange opp trisomi 21, men at en del andre av kromosomfeil vil ikke bli fanget opp med en slik endring i screeningsprogrammet (78).

Helsepersonell har en viktig oppgave i å formidle god informasjon til kvinnene/parene som vil testes og i de fleste land som vurderer å tilby NIPT for trisomi regnes en form for genetisk veiledning som nødvendig (16). I de fleste andre europeiske land ser det ut til at de helseøkonomiske vurderingene som gjøres tilsier at NIPT for trisomi vil bli brukt etter KUB (sekundærttest) for land hvor KUB testen allerede er implementert som tilbud til alle gravide. Da NIPT er en enklere test og kun innebærer en blodprøve, er det en sannsynlighet for at flere gravide vil ønske å teste seg, og kanskje særlig i større grad enn i dag gjelder dette gravide som er yngre enn 38 år. Klare kriterier for hvem som kan rekvirere testen vil måtte følge en anbefaling om bruk, og det må vurderes om en bør gi en form for genetisk veiledning i tilknytning til rekvirering av testen, og om denne i lavrisikopopulasjonen kan effektiviseres (feks i form av nettbasert informasjon) ift dagens en-til-en konsultasjoner. En del kvinner vil kanskje i utgangspunktet ikke gå videre med invasiv diagnostisk testing da de føler seg sikre på negativt resultat fra NIPT, og det er en liten risiko ved invasiv testing. Allyse et al fremhever derfor at det kan være fare for at NIPT blir brukt som en diagnostisk test alene hvis ikke god nok informasjon blir gitt (16). Flere land lager verktøy for samvalg (decision aid) før testing for trisomi (79). Disse verktøyene kan være med å gi god informasjon (62, 80), da mye informasjon og reklame ligger ute på websider, disse sammenfaller ikke alltid med de profesjonelle anbefalinger fra myndigheter og fagmiljøer (81).

NIPT screeningstester for trisomi vil i mange tilfeller også gi et svar på kjønn særlig da kjønnstesting er svært vanlig å gjøre samtidig med trisomitesting (tabell 1). Helsepersonell må da være tydelig på hva paret etterspør og hvilke svar de skal gi den gravide. Dette vil være særlig utfordrende i land med mindre utviklete helsesystemer og sannsynligvis ikke så utfordrende i Norge.

Ny teknologi som NIPT vil gi nye muligheter, og ny tilleggsinformasjon kan raskt bli tilgjengelig i samme test. NIPT tilbys fra kommersielle aktører over Internett, slik at den gravide nå kan få foretatt avansert fosterdiagnostikk i utlandet, uten å måtte forflytte seg. Tilgjengeligheten til testene vil være mye enklere enn en KUB-test og det kan bli enklere for enkeltpersoner å ta en NIPT test uten å gå via helsetjenesten i Norge. Samtidig er NIPT-teknologien i stadig utvikling og nye og bedre tester med flere mulige genetiske svar vil være tilgjengelig i fremtiden. NIPT er foreløpig en relativt kostbar test. Bruk av cellefritt DNA vil sees allerede i flere nye utvidete medisinske områder (for eksempel innen kreftdiagnostikk og hjerte/kar diagnostikk), dette vil sannsynliggjøre at teknologien vil bli billigere på sikt (9). Nye tester basert på mikroarray-teknologien viser god diagnostisk nøyaktighet for trisomi (82). Mikroarray vil kunne gi veldig mange muligheter for genetisk kartlegging og det vil være viktig med gode etiske retningslinjer som følges av de nye testene (9).

NIPT vil gi færre invasive diagnostiske tester og dette kan reise spørsmålet om alderskriteriet på 38 år lar seg forsvare når abortrisiko vil ramme vesentlig færre graviditeter med færre invasive tester og dermed ikke lenger er en faktor som bør balanseres mot risiko for trisomier. En samfunnsøkonomisk effekt av at flere kvinner kan ønske (og det tillates) NIPT som primærscreening for trisomier sammenlignet med dagens begrensede KUB-praksis for høyrisikogravide i Norge besvares ikke i denne rapporten.

Vi har i det etiske kapitlet forsøkt å vise at etiske utfordringer ved NIPT i stor grad beror på hvordan man velger å organisere fosterdiagnostikken og svangerskapsomsorgen i Norge. Det synes vanskelig å innføre NIPT uten at man samtidig setter tydeligere ord på hva formålet med fosterdiagnostikken er eller bør være. Om NIPT skulle bli (lett) tilgjengelig for alle gravide som en primærttest uten først å ha gjennomgått KUB, er den største frykten i litteraturen at testen skal få et rutinepreg nettopp fordi den er enkel, ufarlig og kan tas tidlig i svangerskapet. Det anbefales at tiltak settes inn for å motvirke at NIPT får et slikt rutinepreg, eksempelvis i form av krav til samtykke, genetisk veiledning og betenkningstid.

NIPT er en målrettet screeningstest hvor Down syndrom er et sentralt fokus. I den grad man mener fosterdiagnostikken krenker eller sårer mennesker som lever med tilsvarende diagnoser ute i samfunnet, vil NIPT tilbudt som primær screeningstest til alle gravide forsterke slike signaler og/eller krenkelse. Innenfor dagens regulering og organisering synes det urimelig å hevde at en innføring av NIPT skulle bidra til økt stigmatisering eller diskriminering. Spørsmålet er imidlertid om dagens regulering og organisering er mulig å beholde ved innføring av NIPT. NIPT gir i prinsippet mulighet for avlesning av hele fostergenomet. Dersom det skulle bli aktuelt å inkludere testing for sent-utbrytende sykdommer og trekk, oppstår det etiske spenninger mellom den gravides ønske om å vite, og det fremtidige barnets rett til ikke å vite. Faglitteraturen rommer anbefalinger om at NIPT ikke bør tillates/tilbys brukt for rene informasjonsformål.

Prioriteringshensyn må også vurderes med tanke på om, og hvordan, testen eventuelt bør tilbys i den offentlige helsetjenesten.

Helseøkonomiske vurderinger

For den økonomiske evalueringen av NIPT for påvisning av trisomi har vi valgt å utføre en CEA med utfallsmål i form av effekt, kostnader og kostnader per effektmål. Selv om Helsedirektoratets veileder for økonomisk evaluering av helsetiltak (30) anbefaler bruk av QALYs som mål på størrelsen av helsegevinster og CUA som analysemetode, har vi vurdert bruk av QALY i denne problemstillingen som etisk og metodisk utfordrende. I vår analyse følger vi den gravide og fosteret fram til diagnose bekreftet eller utelukket gjennom invasiv diagnostikk. Kostnader og helseeffekter utover dette er ikke inkludert i analysen. Vi har inkludert alle kostnader knyttet til screening og diagnostiske prosedyrer samt reisekostnader siden disse dekkes av RHFene. Kostnader for eventuelle bivirkninger av de aktuelle prosedyrene, som for eksempel lekkasje av fostervann er ikke inkludert, siden slike hendelsene er svært sjeldne (35).

Vi anser helsetjenesteperspektivet som det mest relevante perspektivet for vår bestiller - Beslutningsforum i Nye metoder. Utover dette vurderte vi de mulige kostnadene utenfor helsetjeneste som svært lave og derfor neglisjerbare.

Pris for NIPT er en grunnleggende parameter i den foreliggende analysen. Forholdet mellom denne og kostnadene forbundet med invasive undersøkelser og KUB-testen er avgjørende for kostnadsresultatene, noe som ble bekreftet av sensitivitetsanalyse 1. Det er stor usikkerhet knyttet til prisestimer brukt i analysene og til gjennomførbareheten av noen av scenarioene. NIPT for trisomi er ikke tilgjengelig i den norske helse-

vesen per i dag. Så vidt vi vet, tilbyr ingen private aktører (laboratorier eller klinikker) i Norge testen. Prisen som er brukt i analysen er et grovt estimat basert på opplysninger fra én av leverandørene og på antagelsen at det utføres minst 4 000 tester årlig på ett diagnostisk senter. I to av scenarioene i vår analyse, utføres det færre analyser enn det som er forutsatt som minimumstall. I følge leverandøren kreves for optimalt drift at det utføres minst 5 000 NIPT-tester årlig. Bakgrunnen for dette er at det kan utføres 96 analyser samtidig (og ikke færre enn 68). For å klargjøre resultater innen én uke, må en testmatrise testes minst én gang per uke. Forutsatt at kun gravide med høy risiko (gravide som får tilbud om KUB-test i dag) er den aktuelle populasjonen, ville det være aktuelt at et senter betjener ikke bare Norge, men hele Skandinavia (41). På grunn av usikkerhet rundt gjennomførbarheten og prisen på NIPT bør kostnadsresultatene av denne analysen tolkes forsiktig.

Scenarioene med NIPT som førstelinjescreening (scenarioer 4) omfatter en tidlig ultralydundersøkelse. Selv om tidlig ultralyd ifølge vår modell ikke påvirker antall oppdagede trisomier, er denne undersøkelsen tenkt å avdekke eventuelle strukturelle avvik. Inkludering eller ekskludering av ultralydundersøkelsen påvirker naturligvis kostnader og det var ønskelig å belyse disse forskjellene. Valg av scenarioer til vurdering ble gjort i samråd med faggruppen.

To scenarioer med NIPT (scenario 3 og 4) avdekker flere tilfeller av trisomi og samtlige NIPT scenarioer reduserer antall invasive undersøkelser. Redusert antall invasive undersøkelser medfører redusert antall prosedyrerelaterte spontanaborter. Konsekvenser av denne reduksjonen er ikke tatt med i analysene, verken helsemessige eller økonomiske. Kostnader per oppdaget tilfelle trisomi for scenarioene 3 og 4 øker med mellom 4 og 40 % i forhold til dagens kostnader. Marginal kostnad for ett ekstra oppdaget tilfelle (ICER) viser også en stor variasjon på tvers av scenarioene. Tolkning av resultater av en kostnadseffektivitetsanalyse eller en bredere konsekvensanalyse kan være utfordrende. Konklusjonen kan variere avhengig av formålet med intervensjonen som i vårt tilfelle var å avdekke trisomi. Hvis formålet med å introdusere NIPT er å avdekke flest mulig tilfeller av trisomi, er scenarioet med NIPT som førstelinjescreening det mest effektive. Hvis formålet er å begrense antall invasive prosedyrer, ser scenario 2 med NIPT som andrelinje (sekundærttest) etter KUB-test med dagens cut-off ut for å være best med kun en beskjeden økning i kostnader. Scenario 2 kommer derimot dårligst ut med høyest antall uoppdagede tilfeller. Videre, når man vil kombinere best mulig effekt med god ressursbruk, kan ICER være en god indikator for kostnadseffektivitet. Tolkning av ICER er relativt ukomplisert hvis man har QALY som utfallsmål og en klart definert betalingsvillighet. Selv om dette er ikke tilfelle i vår analyse, kan ICER fortsatt være et nyttig verktøy. Hvis vi ser på antall oppdagede tilfeller som hovedmål for effekt, kommer Scenario 2 dårligst ut (er både dyrere og mindre effektiv enn dagens praksis) i alle undersøkte scenarioer (hovedstrategien og sensitivitetsanalysene). Scenario 3 oppdager mange flere tilfeller til høyere pris i forhold til dagens praksis (ICER = ca. 200 000 kroner per ett ytterligere oppdaget tilfelle). Scenario 4 oppdager flest tilfeller sammenlignet med dagens praksis, men når man sammenligner dette scenarioet med det nest beste alternativet (dvs. scenario 3), er forbedringen i effekt moderat mens kostnaden er mye høyere (ICER = 4,4 millioner kroner).

Diagnostisk nøyaktighet av KUB-test for trisomi 18 og 13 kan være noe overestimert. Vi har brukt estimater fra en nylig publisert systematisk oversikt til Yang Liu (33) som gjelder trisomi 21. Resultatene er i tråd med tidligere estimater (73, 74).

Kunnskapshull

Store kohortstudier er publisert for gravide i en generell og en høyrisikopopulasjon. Studier hvor NIPT er tatt i bruk i en klinisk hverdag som sammenligner med dagens tilbud til gravide er nødvendig, dette kan gjøres ved innføring av et evt nytt helsetiltak. Testen vurderes da ut ifra om den når sine forutsatte mål (kliniske effekter). Dette kan evalueres ved å vurdere om pasientene gjennomgår færre diagnostiske invasive prosedyrer, eller ved at færre unngår unødvendig behandling etter innføringen av nytt diagnostisk verktøy. Det kan derfor være ønskelig med slike studier sett fra ett helsetjenesteperspektiv hvor studien har kliniske utfallsmål og mål på de etiske utfordringer en forventer etter innføring av en slik test. Randomiserte kontrollerte studier kan være det foretrukne studiedesignet for å besvare dette, men vil sannsynligvis være praktisk krevende å gjennomføre i stor målestokk og uten seleksjonsbias i populasjonen av gravide kvinner som deltar basert på informert samtykke.

Konklusjon

NIPT er en ny screeningtest som kan brukes for å identifisere en høyrisikogruppe som trenger videre utredning ved hjelp av diagnostiske invasive undersøkelser. Sensitiviteten og spesifisiteten av NIPT for trisomi er ikke 100 %, og den bør ikke kan oppfattes som en diagnostisk test som kan brukes istedenfor invasiv diagnostisk testing, hverken i høyrisikopopulasjon eller i en generell populasjon av gravide. Testens egenskaper er god og vesentlig bedre enn dagens screening med KUB-test både for trisomi 21 og trisomi 18, med en god deteksjonsrate og en lav falske positiv rate. Testens deteksjonsrate og falske positive rate er noe dårligere for trisomi 13. Den helseøkonomiske analysen viser at NIPT brukt i stedet for KUB-test eller som sekundærttest til intermediære risikogrupper gravide, vil gi økt antall oppdagede tilfeller av trisomi. Bruk av NIPT reduserer kraftig antall invasive undersøkelser i samtlige alternative helseøkonomiske scenarier. Kostnader per oppdaget tilfelle for disse scenarioene øker med mellom 4 og 40 % i forhold til dagens kostnader. Et spesielt trekk ved NIPT, som det påpekes i litteraturen, er at det ikke bare er en ny fosterdiagnostisk test. Det er også en test som synes å tvinge frem en ny gjennomtenkning av *hvorfor* og *hvordan* vi som samfunn/helsetjeneste ønsker å tilby fosterdiagnostikk til gravide

Referanser

1. Norsk gynekologisk forening. Veileder i fødselshjelp 2014. Prenatal diagnostikk. 2014
2. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):16-26.
3. Lov 2003 12-05-100. Lov om human medisinsk bruk av bioteknologi mm (bioteknologiloven).
4. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2015;45(3):249-266.
5. Nye tall om Down syndrom i Norge. Tilgjengelig fra: <http://www.fhi.no/artikler/?id=117247>
6. Trisomi 18. Norsk Helseinformatikk (NHI) 2014. Tilgjengelig fra: <http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/sjeldne-tilstander/trisomi-18-34292.html>.
7. Trisomi 13. Norsk Helseinformatikk (NHI) 2014. Tilgjengelig fra: <http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/sjeldne-tilstander/trisomi-13-34380.html>.
8. Helsedirektoratet. Veiledende retningslinjer for bruk av ultralyd i svangerskapet. <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/veiledende-retningslinjer-for-bruk-av-ultralyd-i-svangerskapet>. 2004.
9. Evans MI, Andriole S, Evans SM. Genetics: update on prenatal screening and diagnosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42(2):193-208.
10. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1(8493):1287-1293.
11. Tabor A, Vestergaard CH, Lidgaard O. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(1):19-24.

12. Illanes S, Denbow M, Kailasam C, Finning K, Soothill PW. Early detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Early Hum Dev* 2007;83(9):563-566.
13. Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999;64(1):218-224.
14. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Madan J, Uthman OA, Agbebiyi A, et al. Systematic review and cost-consequence assessment of cell-free fetal DNA testing for T21, T18 and T13 in UK - final report <http://legacy.screening.nhs.uk/fetalanomalies> in press 2015.
15. SBU. Analys av foster-DNA i kvinnana blod: icke-invasiv fosterdiagnostikk (NIPT) för trisomi 13,18 och 21. Health Technology Assessment 2015.
16. Allyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar S, Rote M, Hung A, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health* 2015;7:113-126.
17. The UK NSC recommendation on Fetal anomaly screening in pregnancy. Tilgjengelig fra: <http://legacy.screening.nhs.uk/fetalanomalies>.
18. Neyt M, Hulstaert F, Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open* 2014;4(11):e005922.
19. NIPT in the Netherlands' healthcare system - a project summary of a national study. 2016.
20. Ballini L. Personal communication Luciana Ballini, Agenzia sanitaria e sociale regionale, Regione Emilia-Romagna, Bologna, Italy. 2015.
21. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;11(2):88-94.
22. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3.2. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2014.
23. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6(1):e010002.
24. Hov GG. Personlig kommunikasjon med Gunhild Garmo Hov, overlege ved Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs Hospital. 2015.
25. Bianchi DW, Rava RP, Sehnert AJ. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014;371(6):578.
26. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):374.e371-376.

27. Quezada MS, Gil MM, Francisco C, Orosz G, Nicolaidis KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks' gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):36-41.
28. Song Y, Liu C, Qi H, Zhang Y, Bian X, Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat Diagn* 2013;33(7):700-706.
29. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372(17):1589-1597.
30. Helsedirektoratet. Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder [Economic evaluation of healthcare interventions - a guide]. IS-1985.
31. CADTH. Non-invasive prenatal testing: a review of the cost effectiveness and guidelines. *Health Technology Assessment Database* 2014(3).
32. Savva GM, Walker K, Morris JK. The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *Prenat Diagn* 2010;30(1):57-64.
33. Liu Y, Ye X, Zhang N, Zhang B, Guo C, Huang W, et al. Diagnostic value of ultrasonographic combining biochemical markers for Down syndrome screening in first trimester: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2015;35(9):879-887.
34. Huderer-Duric K, Skrablin S, Kuvacic I, Sonicki Z, Rubala D, Suchanek E. The triple-marker test in predicting fetal aneuploidy: a compromise between sensitivity and specificity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88(1):49-55.
35. Ebbing C. Personlig kommunikasjon med Cathrine Ebbing, PhD, overlege ved Seksjon for fostermedisin, Kvinneklinikken, Haukeland universitetssykehus. 2015.
36. Universitetet i Tromsø. Veiledningstabell for vurdering av aktivering/utgiftsføring av eiendeler ved Universitetet i Tromsø. Universitetet i Tromsø; 2011.
37. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om rett til dekning av utgifter ved pasienters reise for undersøkelse eller behandling (syketransportforskriften). 2008.
38. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om endring i forskrift om godtgjørelse av utgifter til helsehjelp som utføres poliklinisk ved statlige helseinstitusjoner og ved helseinstitusjoner som mottar driftstilskudd fra regionale helseforetak og forskrift om egenandelstak 1. FOR-2007-12-19-1761.
39. Skinningsrud B. Personlig kommunikasjon med Beate Skinningsrud, Seksjonsleder, PhD, Seksjon for laboratoriediagnostikk, Avdeling for medisinsk

genetikk, Klinikk for diagnostikk og intervensjon, Oslo Universitetssykehus HF. 2015.

40. Wilhelmsen LÅF. Personlig kommunikasjon med Liv Åse Flo Wilhelmsen, Konstituert seksjonsleder, Seksjon for Økonomistyring, Haukeland universitetssjukehus. 2016.
41. Bulte R. Personlig kommunikasjon med Robert Bulte, Business Development Manager at Ariosa Diagnostics Inc 2015.
42. Harmony™ Prenatal Test. Lansdale, PA: HAYES Inc; 2012.
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32012000578>
43. Kvamme MK, Lie E, Kvien TK, Kristiansen IS. Two-year direct and indirect costs for patients with inflammatory rheumatic joint diseases: data from real-life follow-up of patients in the NOR-DMARD registry. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(9):1618-1627.
44. Hulstaert F, Neyt M, Gyselaers W. The non-invasive prenatal test (NIPT) for trisomy 21 – health economic aspects. HTA Database 2014.
45. Okun N, Teitelbaum M, Huang T, Dewa CS, Hoch JS. The price of performance: A cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada. *Prenatal Diagnosis* 2014;34(4):350-356.
46. Cuckle H, Benn P, Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome--a cost sensitivity analysis. *Prenatal Diagnosis* 2013;33(7):636-642.
47. O'Leary P, Maxwell S, Murch A, Hendrie D. Prenatal screening for Down syndrome in Australia: costs and benefits of current and novel screening strategies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53(5):425-433.
48. Helse og omsorgsdepartementet . Ot.prp. nr. 64 (2002-2003) Om lov om medisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven). 2013.
49. Ultralydens forsvarer. av Skogstrøm L . Aftenposten 05.03.1995. 1995.
50. Magelssen M, Matertvedt LJ. Å granske hjerter og nyrer: Ultralydens etikk. *Nytt norsk tidsskrift*. Nr. 1/ 2013:28-40. 2013.
51. Alberti A, Salomon LJ, Le Lorc'h M, Couloux A, Bussieres L, Goupil S, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomy 21 based on analysis of cell-free fetal DNA circulating in the maternal plasma. *Prenatal Diagnosis* 2015;35(5):471-476.
52. Gillam L. Prenatal diagnosis and discrimination against the disabled. *J Med Ethics* 1999;25(2):163-171.
53. Solberg B. [The new biotechnology law and the old maternal age criterium]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123(19):2741-2743.

54. Hofmann B. Etske utfordringer med non-invasive prenatale tester (NIPT). *Etikk i praksis. Nordic Journal of Applied Ethics*, 8 (1), s. 67–87. 2014.
55. Helsedirektoratet / Perduco (2010). *Bioteknologiloven. Undersøkelse om holdninger til etiske problemstillinger.*
56. de Jong A, Maya I, van Lith JM. Prenatal screening: current practice, new developments, ethical challenges. *Bioethics* 2015;29(1):1-8.
57. Deans Z, Hill M, Chitty LS, Lewis C. Non-invasive prenatal testing for single gene disorders: exploring the ethics. *Eur J Hum Genet* 2013;21(7):713-718.
58. Lewis C, Silcock C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake. *Public Health Genomics* 2013;16(5):223-232.
59. Vanstone M, King C, de Vrijer B, Nisker J. Non-invasive prenatal testing: ethics and policy considerations. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(6):515-526.
60. Mozersky J. Hoping Someday Never Comes: Deferring Ethical Thinking About Noninvasive Prenatal Testing. *American Journal of Bioethics - Empirical Bioethics*, vol 6, issue 1. Volume 6, Issue 1. 2015.
61. Statens medicinsk-etiske råd (Sverige). *Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik (NIPT) för trisomi 13, 18 och 21 - etiske aspekter.* 2015-10-22 Statens medicinsk-etiske råd (Sverige). 2015.
62. Skirton H, Goldsmith L, Chitty LS. An easy test but a hard decision: ethical issues concerning non-invasive prenatal testing for autosomal recessive disorders. *Eur J Hum Genet* 2015;23(8):1004-1009.
63. Solberg B. Frykten for et samfunn uten Downs syndrom. *Etikk i praksis. Nordic Journal of Applied Ethics*, nr 1/2008: 33-52. 2008.
64. Van Lith JM, Faas BH, Bianchi DW. Current controversies in prenatal diagnosis 1: NIPT for chromosome abnormalities should be offered to women with low a priori risk. *Prenat Diagn* 2015;35(1):8-14.
65. Skirton H. Direct to consumer testing in reproductive contexts--should health professionals be concerned? *Life Sci Soc Policy* 2015;11:4.
66. Chandrasekharan S, Minear MA, Hung A, Allyse M. Noninvasive prenatal testing goes global. *Sci Transl Med* 2014;6(231):231fs215.
67. Chitty LS, Bianchi DW. Noninvasive prenatal testing: the paradigm is shifting rapidly. *Prenat Diagn* 2013;33(6):511-513.
68. Clarke AJ. Prenatal screening. Paradigms and perspectives. In Harper PS & Clarke AJ (eds). *Genetics, society and Clinical practice.* Abingdon, Oxon: Bioscientific publishers; 1997: 19-140. 1997.
69. Munthe C. A new ethical landscape of prenatal testing: individualizing choice to serve autonomy and promote public health: a radical proposal. *Bioethics* 2015;29(1):36-45.

70. Den danske Sundhedsstyrelsen. Fosterdiagnostik og risikovurdering (2003). Rapport fra en arbeidsgruppe. . 2003.
71. de Jong A, de Wert GM. Prenatal screening: an ethical agenda for the near future. *Bioethics* 2015;29(1):46-55.
72. Dondorp WJ, Page-Christiaens GC, de Wert GM. Genomic futures of prenatal screening: ethical reflection. *Clin Genet* 2015.
73. Reinart LM, Smedslund G, Fretheim A, Hofmann B, Thürmer H. Rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet. Rapport fra Kunnskapscenteret nr 11 – 2008 2008.
74. Lauvrak V, Norderhaug IN, Hagen G, Movik E, Acharya G, Forus A, et al. Tidlig ultralyd i svangerskapsomsorgen. Notat – 2012. ISBN 978-82-8121-444-6. 2012.
75. Helsedirektoratet. Evaluering av bioteknologiloven. Status og utvikling på fagområdene som reguleres av loven. IS-1897 978-82-8081-224-7: 139-150. 2011.
76. Bioteknologirådet. Fosterdiagnostikk. Evaluering av lovens kap. 4. 13.08.2015. 2015.
77. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagnosis & Therapy* 2014;35(3):156-173.
78. Petersen OB, Vogel I, Ekelund C, Hyett J, Tabor A. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(3):265-271.
79. Leiva Portocarrero ME, Garvelink MM, Becerra Perez MM, Giguere A, Robitaille H, Wilson BJ, et al. Decision aids that support decisions about prenatal testing for Down syndrome: an environmental scan. *BMC Med Inform Decis Mak* 2015;15:76.
80. Lewis C, Hill M, Skirton H, Chitty LS. Development and validation of a measure of informed choice for women undergoing non-invasive prenatal testing for aneuploidy. *Eur J Hum Genet* 2015.
81. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: a systematic review of Internet advertising to potential users by commercial companies and private health providers. *Prenat Diagn* 2015;35(12):1167-1175.
82. Stokowski R, Wang E, White K, Batey A, Jacobsson B, Brar H, et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell-free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. *Prenat Diagn* 2015.

Vedlegg

Vedlegg 1. Ordliste over statistiske uttrykk

Falsk positiv rate (FP rate)	Et ukorrekt positivt funn. I diagnostiske tester: en konklusjon om at en person lider av en sykdom eller tilstand som det testes for, mens dette i virkeligheten ikke er tilfellet.
Konfidensintervall (KI)	Statistisk uttrykk for feilmargin fra frekvensstatistikk. Det angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) inneholder den "sanne" verdien av variabelen man har målt. Presisjonen på resultatet angis som ytterpunktene for et intervall, f.eks. når man skriver $10,5 \pm 0,5$ (95 % KI), så betyr dette at målingen var 10,5, og at konfidensintervallet strekker seg fra 10,0 til 11,0. Jo smalere intervall, desto større presisjon.
Meta-analyse	Statistiske teknikker i en systematisk oversikt for å integrere resultatene av inkluderte studier.
Negativ prediktiv verdi (NPV)	Et mål på nytten av en screeningtest/diagnostisk test. Angir andelen av dem som har et negativt testresultat som ikke har sykdommen. Kan tolkes som sannsynligheten for at et negativt testresultat er korrekt. Beregnes slik: $NPV = \frac{\text{antall med negativt testresultat uten sykdommen}}{\text{antall med negativt testresultat}}$.
Negativ sannsynlighetsratio / likelihood ratio (LR-)	Ratio som angir sannsynligheten for å få et negativt testresultat dersom en sykdom eller tilstand foreligger, i forhold til å få samme testresultat dersom sykdom ikke foreligger.
NR	Forkortelse for «Not Reported». Brukes når informasjonen ikke er oppgitt i de inkluderte publikasjonene.
Positiv prediktiv verdi (PPV)	Et mål på nytten av en screeningtest/diagnostisk test. Det er andelen av de som har et positivt testresultat som har sykdommen, og kan tolkes som sannsynligheten for at et positivt testresultat er korrekt. Verdien beregnes slik: $PPV = \frac{\text{antall med positivt testresultat som har sykdommen}}{\text{antall med positivt testresultat}}$.
Positiv sannsynlighetsratio / likelihood ratio (LR+)	Ratio som angir sannsynligheten for å oppnå et positivt testresultat dersom en sykdom eller tilstand foreligger i forhold til å få samme testresultat dersom sykdom ikke foreligger.

Prevalens	Uttrykk for hvor mange/mye av et tilfelle som finnes på et gitt tidspunkt. Eksempel: hvor mange personer i en by har en spesiell sykdom på et gitt tidspunkt.
Sensitivitet	Et mål på en tests evne til korrekt å oppdage mennesker med en sykdom. Det er andelen av personer med sykdommen som faktisk identifiseres med testen. Beregnes slik: sensitivitet = antall med sykdom som har en positiv test/antall med sykdom.
Spesifisitet	Et mål på en tests evne til korrekt å identifisere mennesker som ikke lider av en sykdom. Det er andelen av personer som ikke lider av sykdommen, som faktisk identifiseres med testen. Det er det motsatte av falsk positiv rate ($FPR=1 - \text{spesifisitet}$). Beregnes slik: spesifisitet = antall som ikke lider av sykdommen identifisert via en negativ test/antall som ikke lider av sykdommen.

Vedlegg 2. Søkestrategi

Kontaktperson: Lene Kristine Juvet

Søk: Sari Susanna Ormstad

Søk etter systematiske oversikter:

Database: The EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database

Dato: 27.05.2015

Antall treff: Søk 1: 0; Søk 2: 5; Søk 3: 0

Søk 1:

Keywords: nipd nipt (kombinert med OR)

Søk 2:

Keywords: non-invasive prenatal (kombinert med AND)

Søk 3:

Keywords: noninvasive prenatal (kombinert med AND)

Database: PROSPERO

Dato: 27.05.2015

Antall treff: Søk 1: 2; Søk 2: 3; Søk 3: 1

Søk 1: nipd (All fields) OR nipt (All fields)

Søk 2: non-invasive (All fields) AND prenatal (All fields)

Søk 3: noninvasive (All fields) AND prenatal (All fields)

Database: Epistemonikos

Dato: 27.05.2015

Antall treff: 110 (Overview: 2; Structured summary: 17; Systematic review: 91)

Kommentar: Søket ble avgrenset til publikasjonsårene 2010-2015.

Title OR Abstract: nipd OR nipt OR (“non-invasive” AND prenatal) OR (noninvasive AND prenatal)

OR

Title OR Abstract: (fetal AND dna) OR (foetal AND dna) OR (fetal AND “nucleic acid”) OR (fetal AND “nucleic acids”) OR (foetal AND “nucleic acid”) OR (foetal AND “nucleic acids”) OR ffdna OR fdna OR cffdna OR “cff-dna” OR “cell-free dna”

OR

Title OR Abstract: (((maternal OR pregnan*) AND (blood OR serum OR plasma)) OR genotyp* OR genogroup* OR typing OR (genetic AND (test* OR screening))) AND (fetal

OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal OR foetomaternal OR
maternofetal OR maternofetal OR prenatal OR antenatal))

Database: The Cochrane Library:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Issue 5 of 12, May 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database (HTA), Issue 2 of 4, April 2015

Dato: 27.05.2015

Antall treff: 106 (CDSR: 79; DARE: 14; HTA: 13)

1. (((non next invasive) or noninvasive) near/2 prenatal) or nipd or nipt:ti,ab,kw
(Word variations have been searched)
2. MeSH descriptor: [Cell-Free System] this term only
3. ((fetal or foetal) near/6 dna):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4. ((fetal or foetal) next (nucleic next acid*)):ti,ab,kw (Word variations have been
searched)
5. ffdna or fdna or cffdna or (cff next dna) or (cell next free next dna):ti,ab,kw (Word
variations have been searched)
6. #2 or #3 or #4 or #5
7. (maternal near/2 (blood or serum or plasma)):ti,ab,kw (Word variations have
been searched)
8. (pregnan* near/3 (blood or serum or plasma)):ti,ab,kw (Word variations have
been searched)
9. #7 or #8
10. genotyp* or genogroup* or typing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11. (genetic near/2 (test* or screening)):ti,ab,kw (Word variations have been
searched)
12. #10 or #11
13. fetal or foetal or fetus* or foetus* or feto or fetomaternal or foetomaternal or
maternofetal or maternofetal or prenatal or antenatal:ti,ab,kw (Word variations
have been searched)
14. #9 and #13
15. #12 and #13
16. #1 or #6 or #14 or #15 Publication Year from 2010 to 2015, in Cochrane Reviews
(Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments

Database: CRD databaser:

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment Database (HTA)

Dato: 27.05.2015

Antall treff: 45 (DARE: 23; HTA: 22)

1. (nipd OR nipt OR (non-invasive NEAR2 prenatal) OR (noninvasive NEAR2 prenatal))
2. MeSH DESCRIPTOR Cell-Free System
3. ((fetal NEAR6 dna) OR (foetal NEAR6 dna) OR fetal nucleic acid* OR foetal nucleic acid* OR ffdna OR fdna OR cffdna OR cff-dna OR cell-free dna)
4. #2 OR #3
5. MeSH DESCRIPTOR Maternal Serum Screening Tests
6. MeSH DESCRIPTOR Genotyping Techniques
7. MeSH DESCRIPTOR Genotype
8. MeSH DESCRIPTOR Genetic Testing
9. ((maternal NEAR2 (blood OR serum OR plasma)) OR (pregnan* NEAR3 (blood OR serum OR plasma)) OR genotyp* OR genogroup* OR typing OR (genetic NEAR2 (test* OR screening)))
10. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11. MeSH DESCRIPTOR Maternal-Fetal Exchange
12. MeSH DESCRIPTOR Fetomaternal Transfusion
13. MeSH DESCRIPTOR Fetal Blood
14. MeSH DESCRIPTOR Fetus
15. MeSH DESCRIPTOR Prenatal Diagnosis
16. MeSH DESCRIPTOR Prenatal Care
17. (fetal OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal OR foetomaternal OR maternofetal OR maternofetal OR prenatal OR antenatal)
18. #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
19. #10 AND #18
20. #1 OR #4 OR #19
21. (#1 OR #4 OR #19) IN DARE, HTA FROM 2010 TO 2015

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present (May Week 3 2015; May 26, 2015)

Dato: 27.05.2015

Antall treff: 127

1. (nipd or nipt).tw.
2. ((non-invasive or noninvasive) adj2 prenatal).tw.
3. 1 or 2
4. Cell-Free System/
5. ((fetal or foetal) adj6 dna).tw.

6. ((fetal or foetal) adj nucleic acid*).tw.
7. (ffdna or fdna or cffdna or cff-dna or cell-free dna).tw.
8. 4 or 5 or 6 or 7
9. Maternal Serum Screening Tests/
10. (maternal adj2 (blood or serum or plasma)).tw.
11. (pregnan* adj3 (blood or serum or plasma)).tw.
12. 9 or 10 or 11
13. Genotype/ or Genotyping Techniques/ or Genetic Testing/
14. (genotyp* or genogroup* or typing).tw.
15. (genetic adj2 (test* or screening)).tw.
16. 13 or 14 or 15
17. Maternal fetal exchange/ or Fetomaternal Transfusion/ or Fetal Blood/ or Fetus/
or Prenatal Diagnosis/ or Prenatal Care/
18. (fetal or foetal or fetus* or foetus* or feto).tw.
19. (fetomaternal or foetomaternal or maternofetal or maternofetal).tw.
20. (prenatal or antenatal).tw.
21. 17 or 18 or 19 or 20
22. 12 and 21
23. 16 and 21
24. 3 or 8 or 22 or 23
25. "2010".yr.
26. "2011".yr.
27. "2012".yr.
28. "2013".yr.
29. "2014".yr.
30. "2015".yr.
31. 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30
32. 24 and 31
33. ((systematic* adj2 review*) or meta-anal*).mp. or (review.mp. and (pubmed or
medline).ab.) or ((systematic* or database* or literature) adj2 search*).mp.
34. 32 and 33

Database: Ovid Embase 1974 to 2015 May 26

Dato: 27.05.2015

Antall treff: 235

1. noninvasive prenatal diagnosis/
2. (nipd or nipt).tw.
3. ((non-invasive or noninvasive) adj2 prenatal).tw.

4. 1 or 2 or 3
5. non invasive procedure/ or non invasive measurement/
6. prenatal.tw.
7. 5 and 6
8. 4 or 7
9. cell free system/ or cell free fetal dna/
10. ((fetal or foetal) adj6 dna).tw.
11. ((fetal or foetal) adj nucleic acid*).tw.
12. (ffdna or fdna or cffdna or cff-dna or cell-free dna).tw.
13. 9 or 10 or 11 or 12
14. maternal serum screening test/ or maternal blood/ or maternal plasma/ or
maternal serum/
15. (maternal adj2 (blood or serum or plasma)).tw.
16. (pregnan* adj3 (blood or serum or plasma)).tw.
17. 14 or 15 or 16
18. genotype/ or genotyping technique/ or genetic screening/
19. (genotyp* or genogroup* or typing).tw.
20. (genetic adj2 (test* or screening)).tw.
21. 18 or 19 or 20
22. fetomaternal transfusion/ or fetus blood/ or fetus blood sampling/ or fetus/ or
prenatal diagnosis/ or prenatal care/ or prenatal screening/
23. (fetal or foetal or fetus* or foetus* or feto).tw.
24. (fetomaternal or foetomaternal or maternofetal or maternofetal).tw.
25. (prenatal or antenatal).tw.
26. 22 or 23 or 24 or 25
27. 17 and 26
28. 21 and 26
29. 8 or 13 or 27 or 28
30. "2010".yr.
31. "2011".yr.
32. "2012".yr.
33. "2013".yr.
34. "2014".yr.
35. "2015".yr.
36. 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
37. 29 and 36
38. ((systematic* adj2 review*) or meta-anal*).mp. or (review.mp. and (pubmed or
medline).ab.) or ((systematic* or database* or literature) adj2 search*).mp.
39. 37 and 38

Database: PubMed

Dato: 27.05.2015

Antall treff: 13

Kommentar: Søket i PubMed ble begrenset til publikasjoner som er «Epub ahead of print» for å fange opp de aller nyeste publikasjonene som ikke var inkludert i Ovid MEDLINE på søketidspunktet.

```
systematic[sb] AND (((((non-invasive AND prenatal) OR (noninvasive AND prenatal) OR nipt OR nipt) OR (((fetal OR foetal) AND (dna OR nucleic acid*)) OR (ffdna OR fdna OR cffdna OR cff-dna OR cell-free dna)) OR (((maternal OR pregnan*) AND (blood OR plasma OR serum)) AND (fetal OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal OR foetomaternal OR maternofetal OR maternofetal OR prenatal OR antenatal)) OR (((genotyp* OR genogroup* OR typing) OR (genetic AND (test* OR screening))) AND (fetal OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal OR foetomaternal OR maternofetal OR maternofetal OR prenatal OR antenatal))) AND pubstatusaheadofprint))
```

Søk etter helseøkonomiske evalueringer:

Database: The Cochrane Library:

- Health Technology Assessment Database (HTA Database): Issue 3 of 4, July 2015
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED): Issue 2 of 4, April 2015

Dato: 19.08.2015

Antall treff: 10 (HTA Database: 4; NHS EED: 6)

1. (((non next invasive) or noninvasive) near/2 prenatal) or nipt or nipt:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
2. MeSH descriptor: [Cell-Free System] this term only
3. ((fetal or foetal) near/6 dna):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4. ((fetal or foetal) next (nucleic next acid*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5. ffdna or fdna or cffdna or (cff next dna) or (cell next free next dna):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6. #2 or #3 or #4 or #5
7. (maternal near/2 (blood or serum or plasma)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8. (pregnan* near/3 (blood or serum or plasma)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

9. #7 or #8
10. genotyp* or genogroup* or typing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11. (genetic near/2 (test* or screening)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
12. #10 or #11
13. fetal or foetal or fetus* or foetus* or feto or fetomaternal or foetomaternal or maternofetal or maternofetal or prenatal or antenatal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
14. #9 and #13
15. #12 and #13
16. #1 or #6 or #14 or #15 Publication Year from 2014 to 2015, in Technology Assessments and Economic Evaluations

Database: CRD databaser:

- Health Technology Assessment Database (HTA Database)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Dato: 19.08.2015

Antall treff: 16 (HTA Database: 10; NHS EED: 6)

1. (nipd OR nipt OR (non-invasive NEAR2 prenatal) OR (noninvasive NEAR2 prenatal))
2. MeSH DESCRIPTOR Cell-Free System
3. ((fetal NEAR6 dna) OR (foetal NEAR6 dna) OR fetal nucleic acid* OR foetal nucleic acid* OR ffdna OR fdna OR cffdna OR cff-dna OR cell-free dna)
4. #2 OR #3
5. MeSH DESCRIPTOR Maternal Serum Screening Tests
6. MeSH DESCRIPTOR Genotyping Techniques
7. MeSH DESCRIPTOR Genotype
8. MeSH DESCRIPTOR Genetic Testing
9. ((maternal NEAR2 (blood OR serum OR plasma)) OR (pregnan* NEAR3 (blood OR serum OR plasma)) OR genotyp* OR genogroup* OR typing OR (genetic NEAR2 (test* OR screening)))
10. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11. MeSH DESCRIPTOR Maternal-Fetal Exchange
12. MeSH DESCRIPTOR Fetomaternal Transfusion
13. MeSH DESCRIPTOR Fetal Blood
14. MeSH DESCRIPTOR Fetus
15. MeSH DESCRIPTOR Prenatal Diagnosis
16. MeSH DESCRIPTOR Prenatal Care

17. (fetal OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal OR foetomaternal OR maternofetal OR maternofetal OR prenatal OR antenatal)
18. #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
19. #10 AND #18
20. #1 OR #4 OR #19
21. (#1 OR #4 OR #19) IN NHSEED, HTA FROM 2014 TO 2015

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present (August Week 1 2015; August 18, 2015)

Dato: 19.08.2015

Antall treff: 67

Kommentar: Vi har avgrenset søket med et søkefilter for helseøkonomiske evalueringer. Filteret er basert på SIGN filter for helseøkonomiske studier.

1. (nipd or nipt).tw.
2. ((non-invasive or noninvasive) adj2 prenatal).tw.
3. 1 or 2
4. Cell-Free System/
5. ((fetal or foetal) adj6 dna).tw.
6. ((fetal or foetal) adj nucleic acid*).tw.
7. (ffdna or fdna or cffdna or cff-dna or cell-free dna).tw.
8. 4 or 5 or 6 or 7
9. Maternal Serum Screening Tests/
10. (maternal adj2 (blood or serum or plasma)).tw.
11. (pregnan* adj3 (blood or serum or plasma)).tw.
12. 9 or 10 or 11
13. Genotype/ or Genotyping Techniques/ or Genetic Testing/
14. (genotyp* or genogroup* or typing).tw.
15. (genetic adj2 (test* or screening)).tw.
16. 13 or 14 or 15
17. Maternal fetal exchange/ or Fetomaternal Transfusion/ or Fetal Blood/ or Fetus/ or Prenatal Diagnosis/ or Prenatal Care/
18. (fetal or foetal or fetus* or foetus* or feto).tw.
19. (fetomaternal or foetomaternal or maternofetal or maternofetal).tw.
20. (prenatal or antenatal).tw.
21. 17 or 18 or 19 or 20
22. 12 and 21
23. 16 and 21
24. 3 or 8 or 22 or 23
25. "2014".yr.

26. "2015".yr.
27. 25 or 26
28. Cost-Benefit Analysis/
29. (cost* adj2 (analys* or benefit* or effective* or minim* or utilit*)).tw.
30. cba.tw.
31. cea.tw.
32. cua.tw.
33. Economics, Medical/
34. (health economic? or economic evaluation?).tw.
35. Technology Assessment, Biomedical/
36. technology assessment?.tw.
37. 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36
38. 24 and 27 and 37

Database: Ovid Embase 1974 to 2015 August 18

Dato: 19.08.2015

Antall treff: 140

Kommentar: Vi har avgrenset søket med et søkefilter for helseøkonomiske evalueringer. Filteret er basert på SIGN filter for helseøkonomiske studier.

1. noninvasive prenatal diagnosis/
2. (nipd or nipt).tw.
3. ((non-invasive or noninvasive) adj2 prenatal).tw.
4. 1 or 2 or 3
5. non invasive procedure/ or non invasive measurement/
6. prenatal.tw.
7. 5 and 6
8. 4 or 7
9. cell free system/ or cell free fetal dna/
10. ((fetal or foetal) adj6 dna).tw.
11. ((fetal or foetal) adj nucleic acid*).tw.
12. (ffdna or fdna or cffdna or cff-dna or cell-free dna).tw.
13. 9 or 10 or 11 or 12
14. maternal serum screening test/ or maternal blood/ or maternal plasma/ or maternal serum/
15. (maternal adj2 (blood or serum or plasma)).tw.
16. (pregnan* adj3 (blood or serum or plasma)).tw.
17. 14 or 15 or 16
18. genotype/ or genotyping technique/ or genetic screening/
19. (genotyp* or genogroup* or typing).tw.

20. (genetic adj2 (test* or screening)).tw.
21. 18 or 19 or 20
22. fetomaternal transfusion/ or fetus blood/ or fetus blood sampling/ or fetus/ or prenatal diagnosis/ or prenatal care/ or prenatal screening/
23. (fetal or foetal or fetus* or foetus* or feto).tw.
24. (fetomaternal or foetomaternal or maternofetal or maternofetal).tw.
25. (prenatal or antenatal).tw.
26. 22 or 23 or 24 or 25
27. 17 and 26
28. 21 and 26
29. 8 or 13 or 27 or 28
30. "2014".yr.
31. "2015".yr.
32. 30 or 31
33. "Cost Benefit Analysis"/
34. "Cost Effectiveness Analysis"/
35. "Cost Minimization Analysis"/
36. "Cost Utility Analysis"/
37. (cost* adj2 (analys* or benefit* or effective* or minim* or utilit*)).tw.
38. cba.tw.
39. cea.tw.
40. cua.tw.
41. Economic Evaluation/
42. Health economics/
43. (health economic? or economic evaluation?).tw.
44. 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43
45. 29 and 32 and 44

Database: PubMed

Dato: 19.08.2015

Antall treff: 20

Kommentar: Søket i PubMed ble begrenset til publikasjoner som er «Epub ahead of print» for å fange opp de aller nyeste publikasjonene som ikke var inkludert i Ovid MEDLINE på søketidspunktet.

(((((cost* AND (analys* OR benefit* OR effective* OR minim* OR utilit*)) OR (cba OR cea OR cua)) OR health economic*) OR economic evaluation*) OR technology assessment*) AND (((non-invasive AND prenatal) OR (noninvasive AND prenatal) OR nipd OR nipt) OR (((fetal OR foetal) AND (dna OR nucleic acid*)) OR (ffdna OR fdna OR cffdna OR cff-dna OR cell-free dna)) OR (((maternal OR pregnan*) AND (blood OR plasma OR serum))) AND (fetal OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal

OR foetomaternal OR maternofetal OR maternofoetal OR prenatal OR antenatal)) OR (((genotyp* OR genogroup* OR typing) OR (genetic AND (test* OR screening))) AND (fetal OR foetal OR fetus* OR foetus* OR feto OR fetomaternal OR foetomaternal OR maternofetal OR maternofoetal OR prenatal OR antenatal)))) AND pubsta-
tusaheadofprint)

Vedlegg 3. Sjekkliste for systematiske oversikter

Sjekkliste for systematiske oversikter*		Ja	Uklart	Nei
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			
<i>Kommentar</i>				
2	Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)			
<i>Kommentar</i>				
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?			
<i>Kommentar</i>				
4	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
<i>Kommentar</i>				
5	Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?			
<i>Kommentar</i>				
6	Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			
<i>Kommentar</i>				
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
<i>Kommentar</i>				
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			
<i>Kommentar</i>				
9	Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?			
<i>Kommentar</i>				
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?			

**Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors.*

Vedlegg 4. Ekskluderte studier eller oversikter

Referanse	Eksklusjonsgrunn
Baños Álvarez 2012	Ikke en ny oversikt basert på litteratursøk er foreldet
Baños Álvarez 2013	Ikke en ny oversikt basert på litteratursøk er foreldet
Gil et al. 2014	Systematiske oversikt har moderat kvalitet da litteratursøket var ufullstendig
Gil et al. 2015	Systematiske oversikt har moderat kvalitet da litteratursøket var ufullstendig
Go et al. 2011	Ikke en ny oversikt basert på litteratursøk er foreldet
Hayes 2013	Ikke mulig å hente inn i fulltekst uten betaling men dato tilsa at systematiske oversikt er foreldet
Mersy 2013	Ikke en ny oversikt basert på litteratursøk er foreldet
Metcalf et al 2013	Narrativ review artikkel
Mundy 2010	Ikke en ny oversikt basert på litteratursøk er foreldet
Mundy 2012	Ikke en ny oversikt basert på litteratursøk er foreldet
Verweij 2012	Ikke en ny oversikt basert på litteratursøk er foreldet

Vedlegg 5. Kjennetegn ved inkluderte oversikter

Referanse	Tittel	Antall inkluderte studier	Populasjon	Rapporterte utfall
Taylor-Phillips 2015 (14)	Systematic review and cost-consequence assessment of cell-free fetal DNA testing for T21, T18 and T13 in the UK – Final report	52 studier Alle typer studiedesign Uansett kvalitet på studier (sjekklister QUADAS)	Populasjon alle gravide eller høyrisikopopulasjon (venligvis alder over 35 år eller høyere)	Diagnostisk nøyaktighet for alle tre trisomier T21, T18 og T13. Inkonklusive resultater Sammenligning med eksisterende praksis Helseøkonomisk vurdering (for UK)
SBU 2015 (15)	Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv forsterdiagnostik (NIPT) för trisomi 13,18 och 21	31 studier Alle typer studiedesign Av høy eller moderat kvalitet (sjekket med QUADAS) 23 studier ekskludert pga lav kvalitet	Populasjon alle gravide eller høyrisikopopulasjon (venligvis alder over 35 år eller høyere)	Diagnostisk nøyaktighet for alle tre trisomier T21, T18 og T13. Inkonklusive resultater Helseøkonomisk vurdering (for Sverige)

Vedlegg 6. Studier som sammenligner NIPT med dagen praksis

Norton et al 2015 (29).

Referanse	Populasjon	Trisomi	Test	TP	TN	FP	FN	FP rate %	PPV (95% KI)
Norton et al. 2015 USA, Sweden	Blandet (gjennomsnitt alder 30,7 år)	T21	cffDNA	38	15794	9	0	0,06 (0,03-0,11)	80,9 (66,7-90,9)
			KUB test	30	14949	854	8	5,4 (5,1-5,8)	3,4 (2,3-4,8)
		T18	cffDNA	9	15830	1	1	0,01 (0-0,04)	90,0 (55,5-99,7)
		T18	KUB test	8	15782	49	2	0,31 (0,23-0,41)	14,0 (6,2-25,8)
		T13	cffDNA	2	11181	2	0	0,02 (0-	50,0

								0,06)	(6,8-93,2)
		T13	KUB test	1	11155	28	1	0,25 (0,17-0,36)	3,4 (0,1-17,8)

Song et al 2013 (28).

Referanse	Populasjon	Trisomi	Test	TP	TN	FP	FN	FP rate %	PPV (95 % KI)
Song et al. 2013 Kina	Generell under 35 år	T21,T18,T13	cffDNA	11	1729	1	0	0,06	91,67 (59,8-99,6)
			Serum screening	6	1487	243	5	14,05	2,41 (0,98-5,4)

Quezada et al 2015 (27).

Referanse	Populasjon	Trisomi	Test	TP	TN	FP	FN	FP rate %	PPV (95 % KI)
Quezada et al. 2015 UK	Blandet Median 36,9 år (range 20,4-51,9)	T21	cffDNA	32	2752	1	0	0,04	97,0 (82,5-99,8)
			KUB test	34	2663	139	0	5,0	19,7 (14,2-26,5)
		T21,T18,T13	cffDNA	43	2730	8	4	0,3	84,3 (70,9-92,5)
			KUB test	49	2663	124	0	4,4	28,3 (21,9-35,8)

Nicolaidis et al 2012 (26).

Referanse	Populasjon	Trisomi	Test	TP	TN	FP	FN	FP rate %	PPV (95 % KI)
Nicolaidis et al 2012 UK	Blandet Median 31,8 år (IQR 27,7-35,4)	T21,T18	cfDNA	10	1937	2	0	0,1	83,3 (50,9-97,1)

	T21, T18	KUB test	10	1852	87	0	4,5	10,3 (5,3-18,6)
--	----------	----------	----	------	----	---	-----	-----------------

IQR – interquartile range

Bianchi et al 2014 (25).

Referanse	Populasjon	Trisomi	Test	TP	TN	FP	FN	FP rate %	PPV (95 % KI)
Bianchi et al 2014	Blandet mean 29,6 år	T21	cffDNA	5	1941	6	0	0,3	45,5 (16,7 – 76,6)
USA	(range 18,0-48,6)		KUB test*	5(3)	1840	69	0	3,6	4,2 (0,9 – 11,7)
		T18	cffDNA	2	1947	3	0	0,2	40,0 (5,3 – 85,3)
			KUB test*	2(1)	1894	11	0	0,6	8,3 (0,2-38,5)

*blood sampling in all trimester.

Vedlegg 7. Gradering av kvaliteten av dokumentasjonen med GRADE

Gradering av utfall fra SBU rapport ble ikke gjort av oss, vi videreformidlet resultatet av graderingen SBU allerede har gjort (15).

Question: Should NIPT be used to diagnose trisomy 21 in all studies? (14)

Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 0 %	
True positives (patients with trisomy 21)	41 studies	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	not serious	none ²	NR	⊕⊕⊕○ MODERATE
False negatives (patients incorrectly classified as not having trisomy 21)								NR	
True negatives (patients without trisomy 21)	41 studies	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	not serious	None ²	NR	⊕⊕⊕○ MODERATE
False positives (patients incorrectly classified as having trisomy 21)								NR	

1. Most of studies have high RoB (QAUDAS)
2. Publication bias was detected but this concerns only small studies and will unlikely impact the results

Question: Should NIPT be used to diagnose trisomy 21 in high risk population? (14)

Sensitivity	0.97 (95% CI: 0.95 to 0.98)
Specificity	1.00 (95% CI: 0.99 to 1.00)

Prevalences	3.3%		
-------------	------	--	--

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested pre-test probability of 3.3%	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias		
True positives (patients with trisomy 21)	23 studies	cohort & case-control type studies	se-rious ¹	not serious	not serious	not se-rious	None ²	32 (31 to 32)	⊕⊕⊕○ MODERA-TE
False negatives (patients incorrectly classified as not having trisomy 21)								1 (1 to 2)	
True negatives (patients without trisomy 21)	23 studies	cohort & case-control type studies	se-rious ¹	not serious	not serious	not se-rious	None ²	965 (961 to 965)	⊕⊕⊕○ MODERA-TE
False positives (patients incorrectly classified as having trisomy 21)								2 (2 to 6)	

1. Most of studies have high RoB (QAUDAS)
2. Publication bias was detected but this concerns only small studies and will unlikely impact the results

Question: Should NIPT be used to diagnose trisomy 21 in general population? (14)

Sensitivity	0.96 (95% CI: 0.87 to 0.99)
Specificity	1.00 (95% CI: 1.00 to 1.00)

Prevalences	0.25%		
-------------	-------	--	--

Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 0.25%	
True positives (patients with trisomy 21)	6 studies	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	not serious	None ²	2 (2 to 2)	⊕⊕⊕○ MODERATE
False negatives (patients incorrectly classified as not having trisomy 21)								1 (1 to 1)	
True negatives (patients without trisomy 21)	6 studies	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	not serious	None ²	997 (996 to 998)	⊕⊕⊕○ MODERATE
False positives (patients incorrectly classified as having trisomy 21)								1 (-1 to 2)	

1. Most of studies have high RoB (QAUDAS)
2. Publication bias was detected but this concerns only small studies and will unlikely impact the results

Question: Should NIPT be used to diagnose trisomy 18 in all studies? (14)

Sensitivity	0.93 (95% CI: 0.90 to 0.95)	Prevalences	NR		
Specificity	1.00 (95% CI: 1.00 to 1.00)				

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 0%	
True positives (patients with trisomy 18)	37 studies	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	not serious	None ²	NR	⊕⊕⊕○ MODERATE
False negatives (patients incorrectly classified as not having trisomy 18)			NR						
True negatives (patients without trisomy 18)	37 studies	cohort & case-control type studies	Serious ¹	not serious	not serious	not serious	None ²	NR	⊕⊕⊕○ MODERATE
False positives (patients incorrectly classified as having trisomy 18)			NR						

1. Most of studies have high RoB (QAUDAS)
2. Publication bias was detected but this concerns only small studies and will unlikely impact the results

Question: Should NIPT be used to diagnose trisomy 18 in high risk population? (14)

Sensitivity	0.93 (95% CI: 0.89 to 0.95)
Specificity	1.00 (95% CI: 0.99 to 1.00)

Prevalences	1.51%		
-------------	-------	--	--

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested pre-test probability of 1.51%	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias		
True positives (patients with trisomy 18)	20 studies	cohort & case-control type studies	Se-rious ¹	not serious	not serious	not se-rious	None ²	14 (13 to 14)	⊕⊕⊕○ MODERA-TE
False negatives (patients incorrectly classified as not having trisomy 18)								1 (1 to 2)	
True negatives (patients without trisomy 18)	20 studies	cohort & case-control type studies	Se-rious ¹	not serious	not serious	not se-rious	None ²	982 (980 to 984)	⊕⊕⊕○ MODERA-TE
False positives (patients incorrectly classified as having trisomy 18)								3 (1 to 5)	

1. Most of studies have high RoB (QAUDAS)
2. Publication bias was detected but this concerns only small studies and will unlikely impact the results

Question: Should NIPT be used to diagnose trisomy 18 in general population? (14)

Sensitivity	0.84 (95% CI: 0.60 to 0.95)
Specificity	1.00 (95% CI: 1.00 to 1.00)

Prevalences	NR		
-------------	----	--	--

Outcome	№ of studies	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 0%	
True positives (patients with trisomy 18)	5 studies	cohort & case-control type studies	Se-rious ¹	not serious	not serious	not se-rious	None ²	NR	⊕⊕⊕○ MODERA-TE
False negatives (patients incorrectly classi-fied as not hav-ing tri-somy 18)								NR	
True negatives (patients without trisomy 18)	5 studies	cohort & case-control type studies	se-rious ¹	not serious	not serious	not se-rious	None ²	NR	⊕⊕⊕○ MODERA-TE
False positives (patients incorrec-tly classi-fied as hav-ing trisomy 18)								NR	

1. Most of studies have high RoB (QAUDAS)
2. Publication bias was detected but this concerns only small studies and will unlikely impact the results

Question: Should NIPT be used to diagnose trisomy 13 in all studies? (14)

Sensitivity	0.83 (95% CI: 0.75 to 0.89)
Specificity	1.00 (95% CI: 1.00 to 1.00)

Prevalences	NR		
-------------	----	--	--

Outcome	№ of studies	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 0%	
True positives (patients with trisomy 13)	30 studies	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none ³	NR	⊕⊕○ ○ LOW
False negatives (patients incorrectly classified as not having trisomy 13)								NR	
True negatives (patients without trisomy 13)	30 studies	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none ³	NR	⊕⊕○ ○ LOW
False positives (patients incorrectly classified as having trisomy 13)								NR	

1. Most of studies have high RoB (QUADAS)
2. Due to few cases of trisomy 13
3. Publication bias was detected but this concerns only small studies and will unlikely impact the results

Question: Should NIPT be used to diagnose trisomy 13 in high risk population? (14)

Sensitivity	0.86 (95% CI: 0.76 to 0.93)
Specificity	1.00 (95% CI: 0.99 to 1.00)

Prevalences	0.5%		
-------------	------	--	--

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 0.5%	
True positives (patients with trisomy 13)	14 studies	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none ³	4 (4 to 5)	⊕⊕○ ○ LOW
False negatives (patients incorrectly classified as not having trisomy 13)								1 (0 to 1)	
True negatives (patients without trisomy 13)	14 studies	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none ³	991 (987 to 993)	⊕⊕○ ○ LOW
False positives (patients incorrectly classified as having trisomy 13)								4 (2 to 8)	

1. Most of studies have high RoB (QAUDAS)
2. Due to few cases of trisomy 13
3. Publication bias was detected but this concerns only small studies and will unlikely impact the results

Question: Should NIPT be used to diagnose trisomy 13 in general population? (14)

Sensitivity	0.60 (95% CI: 0.30 to 0.84)
Specificity	1.00 (95% CI: 1.00 to 1.00)

Prevalences	NR		
-------------	----	--	--

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested	Test accuracy QoE
			Risk of bias	In-directness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 0%	
True positives (patients with trisomy 13)	5 studies patients	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none ³	NR	⊕⊕○ ○ LOW
False negatives (patients incorrectly classified as not having trisomy 13)								NR	
True negatives (patients without trisomy 13)	5 studies patients	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none ³	NR	⊕⊕○ ○ LOW
False positives (patients incorrectly classified as having trisomy 13)								NR	

1. Most of studies have high RoB (QAUDAS)
2. Due to few cases of trisomy 13
3. Publication bias was detected but this concerns only small studies and will unlikely impact the results

Question: Should NIPT vs. CUB be used to diagnose trisomy 21? (14)

Question: Should NIPT vs. combined test be used to diagnose trisomy in high risk population?

NIPT		combined test			
Sensitivity	0.99 to 1.00	Sensitivity	0.79 to 1.00	Prevalences	0.25% 1.72%
Specificity	0.99 to 1.00	Specificity	0.95 to 0.96		

Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1000 patients tested				Test accuracy QoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 0.25%		pre-test probability of 1.72%		
								NIPT	combined test	NIPT	combined test	
True positives (patients with trisomy)	4 studies 22380 patients	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	2 to 3	2 to 3	17 to 17	14 to 17	⊕⊕⊕ ○ MODE-RATE
0 fewer to 0 fewer TP in NIPT								3 more to 0 fewer TP in NIPT				
False negatives (patients incorrectly classified as not having trisomy)								-1 to 1	-1 to 1	0 to 0	0 to 3	
								0 fewer to 0 fewer FN in NIPT		3 fewer to 0 fewer FN in NIPT		
True negatives (patients without trisomy)	4 studies 22380 patients	cohort & case-control type studies	serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	988 to 998	944 to 962	973 to 983	930 to 947	⊕⊕⊕ ○ MODE-RATE
44 more to 36 more TN in NIPT								43 more to 36 more TN in NIPT				
False positives (patients incorrectly classified as having trisomy)								-1 to 10	36 to 54	0 to 10	36 to 53	
								44 fewer to 37 fewer FP in NIPT		43 fewer to 36 fewer FP in NIPT		

1. Most of studies have high RoB (QAUDAS)

Vedlegg 8. Prislister fra Ariosa 2015



Ariosa cell-free DNA System LIST PRICES (EUR)

PART NUMBER	ITEMS - EQUIPMENT	RECOMMENDED QUANTITY for 1 AcfS	LIST PRICE
EQP1001	Library Equipment Bundle	1	182.000 Euros
EQP1003	Detection Equipment Bundle (excl. Concerto)	1	190.000 Euros
EQP1102	Ariosa Concerto Imager	1	255.000 Euros
EQP1005	Analysis Equipment Bundle (incl. FORTE)	1	16.000 Euros
EQP1008	Ariosa Library & Detection Installation Kit	1	7.000 Euros
	TOTAL AcfS EQUIPMENT		650.000 Euros

PART NUMBER	ITEMS - REAGENTS & CONSUMABLES	RECOMMENDED QUANTITY TO START	LIST PRICE
FGK1000	DANSR Reagent Kit (Contains Library reagent kits and Detection Library reagent kits, including 8 arrays for 768 results)	1	150.000 Euros
FGK0007	DANSR™ Aneuploidy CNA Kit (Contains negative and positive controls for T21, T18 and T13, for use with 6 DANSR Reagent Kit).	1	FOC
CFD0100	cfD tubes CE (pack of 50 units)		320 Euros
CFD0102	cfD tubes CE (pack of 1200 units)	1	7.700 Euros
CFD1001	cfD shipper kit (pack of 1, with 2 cfD tubes, Ariosa branded)		17 Euros

PART NUMBER	ITEMS - SERVICES	RECOMMENDED QUANTITY for 1 AcfS	LIST PRICE
EQP7001	AcfS install & training for 1 system (including FGK1001- DANSR™ Installation and Qualification Reagents Kit)	1	112.000 Euros
EQP7003	AcfS annual service contract for 1 system	1	120.000 Euros

(As of May 28th, 2015)



5945 Optical Court, San Jose, CA 95138 | P 408-229-7500 | F 408-229-7596 | harmonytest.com

www.fhi.no

Utgitt av Folkehelseinstituttet
April 2016
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no