

# Health Technology Assessment (HTA)

## Vitamin B12 Testing HTA Short Report

### Stakeholder consultation feedback

#### Table of Contents

Schweizerische Union für Labormedizin (SULM) .....	2
SGH (Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie); Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie (SGKC), Die Medizinischen Laboratorien der Schweiz (FAMH).....	4
Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGH) .....	6
SVDI .....	8
Santésuisse.....	11
Médecins Fribourg - Aerztinnen und Aerzte Freiburg .....	13
Curafutura .....	15

## Schweizerische Union für Labormedizin (SULM)

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
General comment on the short report	<p>Der Stellenwert der klinischen Labordiagnostik zur Diagnose des Vitamin B12 Mangels ist Gegenstand einer periodisch wiederkehrenden Kontroverse, wie auch bezüglich der präferenziell zu verwendenden Labormessgrößen, cut-offs und Algorithmen. Dasselbe gilt auch für die Definition des Vitamin B12 Mangels, insbesondere in Abwesenheit neurologischer oder hämatologischer Symptome, wie auch in Bezug auf in Bezug auf die Indikation zur Substitution.</p> <p>Der Kurzbericht adressiert korrekterweise eine ungenügend standardisierte klinische Praxis in Bezug auf die Diagnose eines Vitamin B12 Mangels, aber auch in Bezug auf die Substitution. Dies basiert auf einer gewissen Unschärfe in Bezug auf die Definition des Mangels wie auch in Bezug auf den Substitutionsbedarf.</p> <p>Diese Unschärfe bildet sich auch im Kurzbericht ab, welcher (Meta-)Studien mit sehr heterogenen Fragestellungen und teilweise erheblichem Bias-Risiko zitiert, ohne belastbaren Schlussfolgerungen zur Fragestellung formulieren zu können.</p>	Noted. The stakeholder has understood and reiterated key points from the report.
Comment on research question and PICO	<p>Die Formulierung der Forschungsfrage scheint generell ungenügend präzise formuliert und lässt die Anwendung des PICO-Modelles nicht zu. Der Titel der Fragestellung ist ein Widerspruch in sich: Vitamin B12 Tests können per se weder sicher noch wirksam sein. Sicher und wirksam kann die daraus resultierende Intervention sein (=Substitution), welche also in einem kombinierten und präzise definierten Ansatz der Substitution ohne zu Grunde liegende Labordiagnostik gegenüber gestellt werden soll. Es ist aber eine breite Vielfalt von Tests, Algorithmen, Cut-offs und Substitutionskriterien und Substitutionsformen/-schemas in der klinischen Praxis für unterschiedlichste Patientenkollektive in Anwendung. Auch richtig formuliert, greift die pauschale Fragestellung "Substitution mit/ohne Labordiagnostik" zu kurz sondern ist in Bezug auf eine definiertes Kollektiv unter standardisierten Rahmenbedingungen zu bearbeiten.</p>	We agree that the safety and effectiveness of a test is not <u>only</u> limited to the direct physical impact of the test on a patient, but also on the downstream consequences of the results of the test. Evaluating the impact of testing necessarily includes evaluating the impact of treatment decisions that are informed by the test result. This is standard in HTA methodology, and has been described in the report. PICO criteria were outlined in the methods section, please refer to Chapters 4 and 5. The research questions were not limited to specific subgroups; all available evidence investigating B12 testing, in any patient group, has been included.

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
Comment on analysis / synthesis	<p>Aus der Analyse geht - der Limitation der Fragestellung entsprechend - keine Evidenz hervor, welche pauschal oder auch in Subgruppen für oder gegen die Wirksamkeit und Sicherheit einer labor-gestützten Substitutionstherapie spricht.</p> <p>Die daraus resultierende kritische Diskussion bezüglich fehlender Evidenz ist nachvollziehbar, darf aber nicht fälschlicherweise als "Evidenz des fehlenden Nutzens" missverstanden werden.</p>	<p>It was not possible to subgroup populations by specific aetiology of vitamin B12 deficiency due to a lack of available evidence. The population was subgrouped into 'at risk' and 'suspected of' B12 deficiency; however, the body of evidence did not allow for the stratification of these subgroups when summarising results and formulating conclusions.</p>
Comment on discussion and conclusions	<p>Eine pauschale Beurteilung der Wertigkeit in der klinischen Praxis kann aufgrund der heterogenen Patientenkollektive und diagnostischen Strategien nicht erfolgversprechend sein. Hingegen ist eine transparente und informative Darstellung der diagnostischen Leistungsfähigkeit der im jeweiligen Labor angewandten Tests und Algorithmen Voraussetzung, damit der klinische Auftraggeber in Bezug auf die jeweilige Fragestellung die Eignung der Teststrategie beurteilen kann [Ref: Clin. Lab. 2021;67:1229-1235, s. Anhang]. Darüber hinaus empfehlen wir die Etablierung von Holotranscobolamin als präferentiellen Marker, um die Limitationen durch die analytische Variabilität bei der Bestimmung von Gesamt Vitamin B12 zu antizipieren. Künftige Beurteilungen zur Sicherheit und Zweckmässigkeit der Vitamin B12-Diagnostik können damit auf das uniform standardisierte Holotranscobolamin als Referenzgrösse bezogen werden.</p>	<p>Serum B12 assays are recommended as a first line test in most published guidelines, internationally. Therefore, despite being an emerging and valuable marker, HoloTC alone is not currently recommended as a sole index test for identifying vitamin B12 deficiency. Note: The cited literature was published after the search dates of the report.</p>

**SGH (Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie); Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie (SGKC), Die Medizinischen Laboratorien der Schweiz (FAMH)**

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
General comment on the short report	<p>This is a joint statement of the 3 national societies SGH, SGKC and FAMH and thus reflects the expertise of 3 national societies.</p> <p>This report investigates the added value of a laboratory assessment of vitamin B12 deficiency and whether the blood tests are safe. The focus lies on patients suspected with vitamin B12 deficiency or at increased risk as well as economic and ethic aspects. The majority of findings is based on an elderly meta-analysis of Willis (2011) and on a minor available subsequent primary literature, lacking the impact of important patient populations (coeliac, bariatric patients etc.). Hence, conclusions concerning accuracy of laboratory tests must be drawn with caution. Since the data for the potential new reference standard (4cB12-method) is currently too small, this recent development can only marginally be incorporated into this report. However, these data should be investigated at a later time point and included into decision making for future recommendations.</p>	<p>Noted. The stakeholder has understood and reiterated the main findings of the report.</p>
Comment on research question and PICO	<p>The scientific questions address important aspects and reflect PICO as far as possible. Concerning accuracy, any comparator was allowed, which is understandable, because of the heterogeneity of the studies and the lack of standardization of assays. Cut-off values are generally set by diagnostic providers to define B12 deficiency and depend on the technology used (no standardisation at present). As a reminder, all laboratory test results must be interpreted in the clinical context. Nevertheless, the new 4cB12-method seems promising and the given report-analysis would be worth done at a later time point, when more new data is available. Further, the comparison of assay costs with costs for increased medication caused by prescription for any suspected vitamin B12 deficiency without prior laboratory testing is only addressed marginally. The actual knowledge of clinicians concerning a vitamin B12 deficiency and the adherence to current recommendations should be investigated by a new survey</p>	<p>It is worth noting that the 4cB12 method looks promising primarily for research purposes, as a reference test to validate the accuracy of other index tests. The costs and labour involved in running all four tests for every patient mean this method may not be feasible in a diagnostic setting.</p> <p>Issues related to the costs of different index tests was out of scope for the HTA short report, as directed by the FOPH.</p>

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
Comment on analysis / synthesis	<p>The literature search is widespread, however newer data is sparse and obviously not matching the criteria for inclusion in several cases. Because of lack of standardization, sensitivity and specificity is method dependent and metaanalysis conclusions of vitamin B12 dosage cannot be made in undefined populations. The exclusion criteria may have been too stringent for recent studies. A new meta-analysis of current data or a new controlled randomized study would be necessary, at best including newer data from 2010 onwards and the new 4cB12-method or at least all 4 assays for vitamin B12 deficiency. Of note, the evaluation of B12 deficiency is especially important in the context of the differential diagnosis of primary hematologic malignancies and also of neurologic disorders, these aspects are lacking in the report. Further, separate groups of patients according to their pathology (pernicious anaemia, vegetarians, neurological deficiency, etc.) should be considered.</p>	<p>A conservative approach was adopted when selecting studies for inclusion, erring on the side of over-including rather than excluding potentially relevant literature.</p> <p>We agree that should newer data or an RCT on the four tests or the 4cB12 method become available within defined populations, this information would be valuable. Meta-analysis was explicitly outside the scope of this HTA short report.</p> <p>Due to the paucity of evidence, the subgrouping of patients by aetiology was not possible for the investigation of diagnostic accuracy. Studies tended to provide limited information on the clinical presentation of the included patients/samples.</p>
Comment on discussion and conclusions	<p>The current behavior of clinicians regarding test ordering for vitamin B12 deficiency or its differential diagnosis, the subsequent intervention (e.g. supplementation) and the clinical and economic outcome is lacking because of the literature gap. Thus, the authors correctly suggest a new randomized controlled trial including all tests. Economic aspects should also be included. Prescribing medication without blood tests might be more expensive than doing blood tests first, especially in symptomatic patients. Blood tests are nearly harmless. The HTA does not give reasonable evidence, that blood tests for vitamin B12 deficiency should be withdrawn from recommendations of reimbursement. Especially in a patient population at risk (increased age, bariatric surgery, inflammatory bowel disease, unexplained anemia etc.) this would be dangerous. The awareness of the topic among clinicians should be ameliorated (e.g. educational material for proper use of blood tests and appropriate next steps).</p>	<p>Health economic analysis was out of scope for the HTA short report, as directed by the FOPH.</p> <p>The viewpoint that “blood tests are nearly harmless” does not consider the risks associated with the treatment decisions that results from the test results (false positives, false negatives). We have attempted to capture the downstream effects related to vitamin B12 testing, using a linked evidence approach.</p>

## Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGH)

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
General comment on the short report	<p>Dieser Bericht ist umfassend, informativ und gut geschrieben. Es informiert den Leser zuverlässig über die vorhandene Literatur (oder deren Fehlen), um über die Testgenauigkeit, die Auswirkungen auf das Management und seine Wirksamkeit sowie über soziale, rechtliche und ethische Fragen zu informieren.</p> <p>Da die Frage von zentraler Bedeutung ist, ist die Wahl des vorgeschlagenen Algorithmus in Abbildung 1, S. 22. 7 möglicherweise nicht optimal, da nur zwei extreme Optionen beschrieben werden: Testen (mit allen Methoden) und ein rein empirisches Vorgehen. Viele Experten auf diesem Gebiet befürworten einen Mittelweg, bei dem Serum-B12-Tests als First-Line-Ansatz eingesetzt werden, um Patienten als normal, mangelhaft oder grenzwertig zu schichten. Für die letztere Gruppe (grenzwertige Resultate) müssen weitere Tests, Tests der zweiten Stufe (MMA, Hcy oder HoloTC) durchgeführt werden, um einen Mangel oder eine Substitution zu bestätigen und die Symptome zu überwachen.</p>	<p>To our knowledge there are no published, widely adopted Swiss guidelines for vitamin B12 testing. The algorithm presented in Fig. 1 of the HTA short report was based on the British Journal of Haematology guidelines (BJH 2014;166(4):496-513). Fig. 1 does in fact stratify tested patients into adequate, inadequate, and borderline (grey zone) results, as suggested by the stakeholder, with the type of follow-up test (if any) depending on the results of the primary serum B12 test result. It broadly reflects the algorithm supplied by the stakeholder; in addition, the algorithm supplied by the stakeholder suggests testing thresholds for serum B12 for negative, borderline and positive results.</p>
Comment on research question and PICO	<p>S. iv Z. 7 Die Zahl Holo TC-Empfindlichkeit fehlt</p> <p>S. Tab 1 sollte an lokal konsumierte Lebensmittel (Muscheln gehören nicht dazu) und lokal verwendete Einheiten angepasst werden, z. Milch in ml nicht Tasse</p> <p>S. 4 Z. 93 Die Liste der Ursachen für B12-Mangel sollte auch die Untergruppe der Bevölkerung mit erhöhten Bedürfnissen (schwängere, stillende Frauen, Säuglinge, Kinder in Wachstum) hervorheben. Diese Zustände können den Borderline-Mangelstatus verschlechtern und sich negativ auswirken</p> <p>S. 9 Z. 200-201. Hcy hat Störfaktoren und andere Krankheiten, die mit seiner Erhöhung verbunden sind. Folatmangel, der wichtigste Faktor sollte erwähnt werden</p>	<p>P.iv line 7: holoTC sensitivity is reported at P.ii line 22-23</p> <p>Table 1: amendments have been made as suggested</p> <p>P.4 line 93: pregnancy should not be listed under 'hereditary vitamin B12 metabolism disorders'. The increased risk of developing a deficiency (including pregnant and lactating women) is described on P.3, line 55-56.</p> <p>P.9 lines 200-201: this change is appropriate and has been amended in the report.</p>

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
	<p>S. 10 Z. 229 Alternativ wird eine orale Therapie mit hochdosiertem Vitamin B12 empfohlen. Wir empfehlen die Zugabe hauptsächlich zur chronischen Supplementierung</p> <p>S. 32 Z. 684 Wir könnten auch vorschlagen [Vitamin B12 in der Praxis: Wann testen? Wie teste ich? Und wer sollte behandelt werden?]. Bruttin JP et al. Rev. Med Suisse. 2021 Mar 24;17(731)</p>	<p>P.10 line 229: This comment does not appear to fit within the context of P.10. Supplementation is mentioned P11 line 244-245, therefore addressing this feedback.</p> <p>P.32 line 684: This paper was published after the search dates of this report and is therefore not appropriate for inclusion of this section.</p>
<p>Comment on analysis / synthesis</p>	<p>Um die optimale Entscheidung weiter zu unterstützen, könnte man einen einleitenden Absatz über die Substitutionskosten hinzufügen</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) totale Kosten auf nationaler Ebene und</li> <li>2) Vergleich der Testkosten mit der Substitution bei einer Person.</li> </ol> <p>Ein Vergleich der mittleren Kosten bei intramuskulärer Substitution mit dem Schema einer oralen und nasalen Substitution könnte ebenfalls informativ sein (angegeben in der oben genannten Referenz (Bruttin et al., RMS 2021)).</p>	<p>Health economic analysis was out of scope for the HTA short report, as directed by the FOPH.</p>
<p>Comment on discussion and conclusions</p>	<p>Die Bestimmung von Vitamin B12 muss allen Ärzten zugänglich sein. Allerdings, sollte in Abwesenheit von zuverlässigen Studien, welche die Überlegenheit von Holotranscobalamin belegen, das Testen von Holotranscobalamin bestimmten Fachgebieten wie zum Beispiel Gastroenterologie, Hämatologie und Geriatrie vorbehalten bleiben. Dieselben Spezialitäten müssen auch Methylmalonsäure bestimmen können.</p> <p>Die Schlussfolgerungen der Studie sind richtig; allerdings scheint uns der Vorschlag einer randomisierten Großstudie zum Vergleich von Gruppen, in denen eine Dosierung systematisch durchgeführt wird, mit einem Beobachtungsarm in der Schweiz kaum durchführbar.</p>	<p>The stakeholder's views on the relative order of different tests for vitamin B12 deficiency are noted. We are unable to comment on the order and frequency of tests in the testing cascade.</p> <p>An RCT was suggested as the ideal form of evidence to address the clinical question. In the absence of RCT evidence, we suggest that further research be conducted into the most appropriate reference tests. This has been added to the conclusions in the report.</p>

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
General comment on the short report	<p>Die Vit. B12 Labordiagnostik ist bei klinischem und laborchemischem Verdacht auf einen Vitamin B12-Mangel angebracht, bei fehlender intestinaler Aufnahme (z.B. Magen- und bariatrischer Chirurgie) (1, 2), sowie mangelnder Zufuhr von Vitamin B12 bei Vegetariern oder Veganern. Gerade während der Schwangerschaft werden zusätzliche Erfordernisse an die Testung auf Vitamin B12 gestellt (3-5).</p> <p>Die Diagnose eines B12-Mangels ist allein aufgrund von klinischen Daten in den meisten Fällen nicht möglich und benötigt zwingend Labortests (6, 7) . Eine Diagnosestellung eines B12-Mangels allein aufgrund einer festgestellten Besserung nach B12-Gabe (ex juvantibus) ist aus unserer Sicht medizinisch nicht verantwortbar.</p> <p>Die unterschiedlichen Testmöglichkeiten haben ihre Vor- und Nachteile und korrelieren nur teilweise miteinander (8, 9). Die Frage ist also nicht, ob Vitamin B12, HoloTC oder MMS getestet werden soll, sondern in welcher Situation welcher Parameter der geeignetste ist (10).</p> <p><u>Referenzen – Stellungnahme SVDI</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Majumder S, Soriano J, Louie Cruz A, Dasanu CA. Vitamin B12 deficiency in patients undergoing bariatric surgery: Preventive strategies and key recommendations. <i>Surg Obes Relat Dis</i> (2013) 9:1013–1019. doi:10.1016/j.soard.2013.04.017</li> <li>2. Gudzone KA, Huizinga MM, Chang HY, Asamoah V, Gadgil M, Clark JM. Screening and diagnosis of micronutrient deficiencies before and after bariatric surgery. <i>Obes Surg</i> (2013) 23:1581–1589. doi:10.1007/s11695-013-0919-x</li> <li>3. Thorpe et al. 2016;</li> <li>4. Sobczyńska-Malefora et al. 2014</li> <li>5. Devalia et al. 2014</li> <li>6. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen A-L, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, Jacobsen DW, Blom HJ. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. <i>Front Mol Biosci</i> (2016)27. doi:10.3389/fmolb.2016.00027</li> <li>7. Klee GG. Cobalamin and Folate Evaluation: Measurement of Methylmalonic Acid and Homocysteine vs Vitamin B12 and Folate. <i>Clin Chem</i> (2020)1277–1283.</li> </ol>	<p>The British Journal of Haematology guidelines (BJH 2014;166(4):496-513) suggest that while a patient is awaiting test results, the individual should begin supplementation. If their symptoms reduce/resolve and the patient’s test results are normal the recommendations are that patients should continue therapy regardless. Therefore, patient context is currently a key factor in the diagnosis of low/deficient B12 levels.</p> <p>While the stakeholder’s second point (regarding which test is best for which patient) reflects the direction in which the literature is heading, there is insufficient evidence available on this currently to implement into this HTA short report.</p>



Topic	Stakeholder Feedback	Author response
	<p><i>doi:10.1093/clinchem/46.8.1277</i></p> <p>8. Clarke R, Sherliker P, Hin H, Nexo E, Hvas AM, Schneede J, Birks J, Ueland PM, Emmens K, Scott JM, et al. Detection of vitamin B12 deficiency in older people by measuring vitamin B12 or the active fraction of vitamin B12, holotranscobalamin. <i>Clin Chem (2007) 53:963–70. doi:10.1373/clinchem.2006.080382</i></p> <p>9. Riphagen IJ, Minović I, Groothof D, Post A, Eggersdorfer ML, Kootstra-Ros JE, de Borst MH, Navis G, Muskiet FAJ, Kema IP, et al. Methylmalonic acid, vitamin B12, renal function, and risk of all-cause mortality in the general population: results from the prospective Lifelines- MINUTHE study. <i>BMC Med (2020) 18:1–9. doi:10.1186/s12916-020-01853-x</i></p> <p>10. Ferraro S, Mozzi R, Panteghini M. Tracing a roadmap for vitamin B12 testing using the health technology assessment approach. <i>Clin Chem Lab Med (2014) 52:767–777. doi:doi:10.1515/cclm-2013-0738</i></p>	
<p>Comment on research question and PICO</p>	<p>Frage: Wurden die HTA Key Questions / PICO mit einer Stakeholder Konsultation abgeglichen / validiert?</p> <p>Der Gesundheitsökonomischen Aspekt ist in dem vorliegenden Bericht nicht abgebildet. Gesundheitsökonomische Aspekte leiten sich immer aus der Effektivität ab. Wenn die Daten zur Effektivität schwach sind, kann es konsequenterweise keine eindeutigen gesundheitsökonomischen Evidenzen geben. Ausnahme: Auf Basis datenbasierter Annahmen lassen sich statistisch robuste Beziehungen zwischen der Testphase und dem Outcome über gesundheitsökonomische Modelle ableiten. Etwaige Unsicherheiten in der Datenlage werden in derartigen Studien ebenfalls diskutiert. Inwiefern solche Überlegungen gemacht wurde, kommt aus dem Bericht nicht hervor.</p>	<p>The HTA key questions and PICO criteria were developed in consultation with the FOPH and an independent, anonymous panel of reviewers selected by the FOPH.</p> <p>Health economic analysis was out of scope for the HTA short report as directed by the FOPH.</p>
<p>Comment on analysis / synthesis</p>	<p>Grundsätzlich wurde die Literaturanalyse akkurat &amp; sorgfältig durchgeführt.</p> <p>Grundsätzlich sehen wir es für problematisch, dass alle Tests einer einheitlichen Betrachtung unterzogen werden. Im Zweifel verwässert dies jede Nutzenargumentation. Möglicherweise wäre es hilfreich, wenn die einzelnen Tests separat angeschaut werden. Daraus ergeben sich datenbasiert Vorteile für z.B.</p>	<p>The results are stratified by test. Had more data been available, stratification of results by indication or population may have been possible.</p>

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
	<p>HoloTC, jedoch nicht für B12. Desweiteren wäre die Argumentation auf Basis einer speziellen Indikationen oder Population hilfreich.</p> <p>Aus unserer Sicht fehlen folgende Publikationen im HTA Bericht:</p> <p>Klee GG. Clin Chem (2020)1277–1283.</p> <p>Riphagen IJ et al. BMC Med (2020) 18:1–9.</p> <p>Ferraro S et al. Clin Chem Lab Med (2014) 52:767–777.</p> <p>Harrington DJ. J Clin Pathol (2017) 70:168–173.</p>	<p>The authors have deemed none of the suggested publications to meet the inclusion criteria of the report:</p> <p><u>Klee 2000</u>: This is a narrative review which does not meet the inclusion criteria.</p> <p><u>Riphagen 2020</u>: Published after search date of the present report (Dec 2020).</p> <p><u>Ferraro 2014</u>: This is a narrative review which does not meet the inclusion criteria.</p> <p><u>Harrington 2017</u>: This is a narrative review which does not meet the inclusion criteria.</p>
<p>Comment on discussion and conclusions</p>	<p>Keine der Leitlinien beurteilt die Evidenz als ausreichend, kommen aber zu unterschiedlichen Empfehlungen- vielleicht aus landesspezifischen Gründen(11-14). Auch wenn zur Zeit noch zu wenig Evidenz für die Vit. B12 Testung publiziert wurde, heisst das nicht, dass man die Tests nicht akkurat und medizinisch indiziert einsetzen soll. Insbesondere bei neurologischen Symptomen ist ein frühzeitige Diagnose essentiell(15), da nicht alle Symptome reversibel sind und ein B12 Mangel oft zu spät entdeckt wird.</p> <p>Ein schneller und adäquater Ansatz bis ausreichend Daten vorhanden sind, wären diagnostische Pfade, die es erlauben Parameter zielgerichtet und segmentiert z.B. alters- und ernährungsbezogen anzuwenden. Prozesse können so rasch etabliert und standardisiert dargestellt werden und ermöglichen eine Unterbindung eines „Giesskannenprinzips“. Walter Hofmann („Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade“, 2014) hat ein Beispiel der Stufendiagnostik an Hand der Anämie und Vit B12 Mangel dargestellt.</p> <p><u>Referenzen – Stellungnahme SVDI</u></p> <p>11. Harrington DJ. J Clin Pathol 2016;0:1–6. doi:10.1136/jclinpath-2015-203502</p> <p>12. NIH Vitamin B12 Fact Sheet for Health Professionals</p> <p>13. ROBERT C. LANGAN and ANDREW J. GOODBRED. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management, American Family Physicians, 2017</p>	<p>The stakeholder’s comments are based on industry experience. We acknowledge this feedback, and note the comments for consideration by policy makers. It is outside the scope of the HTA short report to incorporate opinion into the report.</p>

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
	<p>14. Vinod Devalia, et al. <i>BJH Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders</i></p> <p>15. Haussmann et al. <i>Folsäure- und Vitamin-B12-Bestimmung in der Diagnostik kognitiver Störungen, Nervenarzt 2019 · 90:1162–1169</i></p>	

## Santésuisse

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
General comment on the short report	<p>Der vorgelegte Kurzbericht ist ausführlich und gut strukturiert aufgebaut. Es wird eine Literatursuche auf verschiedenen Ebenen gemacht (SR, Einzelstudien, HTAs, Leitlinien).</p> <p>Wir begrüßen insbesondere, dass separat nach Leitlinien gesucht wurde, womit die Frage u.a. der Abfolge der Testung adressiert werden konnte.</p>	Noted. We appreciate the feedback.
Comment on research question and PICO	<p>Die gewählten Forschungsfragen sind grundsätzlich nachvollziehbar. Sie sind darauf ausgerichtet, klinisch unterschiedliche Outcomes mit oder ohne Testung mit einer von drei Nachweismethoden zu erkennen.</p> <p>Die Testung hat im Jahr 2015 sprunghaft zugenommen und ist seither deutlich angestiegen. Die gewählten Fragestellungen lassen jedoch die Frage der Gründe dafür nicht beantworten, und dieser Punkt wird nur am Rande adressiert.</p>	<p>Regarding the rising number of claims for vitamin B12, we can not speculate about the possible reasons that this is occurring. The report only represents available published literature on the topic, of which there is little published from Switzerland.</p> <p>What can be reasonably surmised, based on the results of the HTA short report, is that increases in the rate of testing do not appear to be linked to advances in the evidence supporting the use of testing.</p>
Comment on analysis / synthesis	<p>Die Analyse und Synthese der Resultate zeigt sehr gut auf, dass die aktuell zur Verfügung stehenden Literaturen die Fragestellungen nur ungenügend beantworten. Bereits die Literatur zur Spezifität und Sensivität der verschiedenen Tests lässt viele Fragen offen. Es gibt also starke Hinweise, dass der Test ungenau ist.</p> <p>Weiter muss die Menge an Tests, die heute pro Jahr in Auftrag gegeben werden, hinterfragt werden. Es erscheint nicht plausibel, dass in der Schweiz eine solch grosse</p>	Noted. Indeed there are significant gaps in the literature around the effectiveness of vitamin B12 testing. As noted above, there are no empirical studies that have investigated the causes of increasing vitamin B12 testing in Switzerland.

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
	<p>Zahl an Patienten mit einem potentiellen Mangel an Vitamin B12 leben. Überdies bleibt offen, welche Therapiekonsequenzen daraus folgen. Vielmehr spielen soziale Aspekte eine wichtige Rolle, wie dies im entsprechenden Kapitel gut aufgezeigt wurde. Dabei spielt das Arzt-Patienten-Verhältnis eine zentrale Rolle.</p>	
<p>Comment on discussion and conclusions</p>	<p>Auch wenn die Datenlage zum Nutzen von Vitamin B12-Tests und deren Therapiekonsequenzen schlecht ist, sollte auf Basis der heute bereits vorliegenden Guidelines u.a. aus der Schweiz eine Test- und Therapiestrategie entwickelt und angestrebt werden. Wie in Kapitel 9 aufgezeigt, wird in den meisten Leitlinien ein Vitamin B12-Serumtest in erster Linie empfohlen, während der teurere HoloTC-Test erst in zweiter Linie folgt. Damit wäre auch die Analysenliste konsequenterweise mit mind. einer Limitierung anzupassen, analog MMA-Test. Die heutige Anzahl durchgeführter Tests lassen vermuten, dass gerade HoloTC-Tests routinemässig und parallel zum Serum Vit. B12 bestimmt wird.</p> <p>Wie unter den sozialen Aspekten aufgeführt, können Leitlinien u.a. zu klarerer Indikationsstellung von Tests und Therapiefolge auch gegenüber dem Patienten führen. Es ist zu prüfen, in wieweit Vitamin B12 heute in den Labors automatisch und beinahe routinemässig bestimmt wird. Dem wäre unbedingt Einhalt zu gebieten.</p>	<p>As the reason for the increase of claims for vitamin B12 tests is unknown, we cannot speculate about the relationship between the use of vitamin B12 and HoloTC tests. We understand that the test type is determined by individual laboratories. Information on how this decision is made is not accessible/available to the authors.</p> <p>Other matters raised by the stakeholder are noted for consideration by policy makers, but are outside the scope of this review.</p>

## Médecins Fribourg - Aerztinnen und Aerzte Freiburg

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
General comment on the short report	<p>Il ne nous semble pas normal que l'identité des auteurs de ce rapport nous soit cachée. Une vérification et une déclaration des conflits d'intérêt des auteurs d'études est de bonne pratique médicale, mais cela ne semble pas être exigé aux organismes à qui on demande ces évaluations.</p> <p>Il ne nous semble pas normal de ne pas nous donner le coût de cette évaluation. Plusieurs spécialistes en Suisse connaissent ce problème et ont communiqué à ce sujet, et il existe une solide expérience médicale dans le domaine.</p>	<p>The FOPH tender process for selecting HTA consultants includes full disclosure of relevant conflicts of interest. A statement regarding conflicts of interest is included in the report, prior to the executive summary. The authorship list will be made public when the final HTA report is published on the FOPH website.</p>
Comment on research question and PICO	<p>Les conclusions de ce rapport ne font que constater ce qui est déjà connu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il n'y a pas eu d'étude visant à déterminer la précision diagnostique des dosages biologiques, et qu'une étude sera difficile à envisager par manque de test de référence.</li> <li>• L'impact thérapeutique des dosages de la vitamine B12 ne peut être extrapolé en Suisse à partir de données existantes car elles sont américaines ou danoises ni à l'époque actuelle car les études sur ce sujet ont plus de vingt ans d'ancienneté.</li> <li>• La supplémentation en vitamine B12 est cliniquement efficace en cas d'hypovitaminose B12.</li> <li>• Les résultats faussement négatifs (c'est-à-dire la méconnaissance de la carence) peuvent avoir des conséquences cliniques graves.</li> <li>• On pourrait éviter des supplémentations de vitamine B12 chez les gens qui ont une vitamine B12 vraiment normale.</li> </ul>	<p>Noted: The stakeholder has understood and reiterated the main findings of the report. One point to clarify, the data on change in management decisions due to B12 testing is from America and Denmark, not B12 dosage. Indeed this evidence is old, and may not reflect current practice. This limitation is outlined in the report.</p>

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
Comment on analysis / synthesis	Il a tout de même fallu 68 pages pour énoncer les trois derniers points, qui sont des évidences pour chaque médecin. Combien faudra-t-il de réévaluations pour que l'administration comprenne que la méthodologie utilisée par des organismes statistiques déconnectés de la réalité médicale n'est pas pertinente pour chaque pratique médicale ? La médecine fondée sur les preuves ne permet pas toujours de porter des conclusions utiles. L'absence de preuves d'un effet positif n'équivaut pas à la preuve d'une absence d'effet positif. Ainsi, en l'absence de preuves, on doit se référer à la médecine fondée sur l'expérience.	Medical practice is not always conducted in accordance with the most up-to-date evidence and clinical practice guidelines. The aim of an HTA report is to inform <i>policy makers</i> about the available evidence for a policy question. In this regard, all available evidence on the topic was sought and synthesised, which highlights important deficiencies in the diagnostic validity of many vitamin B12 tests.
Comment on discussion and conclusions	En conclusion, la carence en vit B12 est une affection fréquente pouvant avoir des complications hématologiques et neurologiques gravissimes et irréversibles et dont le diagnostic et la surveillance ne doivent souffrir d'aucun obstacle. L'évaluation médicale est la seule condition nécessaire et suffisante à poser l'indication à un dosage de la vit B12, ou à des tests complémentaires lorsque la suspicion clinique le justifie. La prévalence de la carence en vit B12 augmente avec l'âge, l'augmentation du coût des dépenses de santé liées à son dosage est donc un phénomène attendu compte tenu de l'augmentation et du vieillissement de la population. Il est donc erroné de considérer que l'augmentation des coûts liée au dosage de la vit B12 serait seulement due à une mauvaise pratique médicale, et totalement incohérent de vouloir contraindre la pratique médicale à réduire les prescriptions de dosage de la vit B12 alors que les indications médicales ne font qu'augmenter en nombre absolu.	As discussed elsewhere, we cannot speculate on the causes of the increasing use of B12 testing. It should be noted, however, that the number of B12 tests increased from 1.1 Mio in 2015 to 1.8 Mio in 2019 (an increase of ~660,000 tests), whereas the proportion of the population over the age of 65 increased from 18% to 18.7% (an increase of ~110,000 people) over the same period. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Statistical Office (2020), Population data, 1950-2019, available from <https://www.bfs.admin.ch/bfs/en/home/statistics/population.assetdetail.14367975.html>

## Curafutura

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
General comment on the short report	<p>Der Bericht ist klar strukturiert und methodisch korrekt gemacht.</p> <p>Aus diesem Bericht und seinen Resultaten eine direkte Konsequenz für die Leistungserbringung in der Praxis zu ziehen, wo Vitamin B12-Tests trotz klarer Guidelines oft im Rahmen einer Routine (bei der breiten Bevölkerung) durchgeführt werden, erscheint uns schwierig. Der Bericht zeigt, dass die angewendeten Vitamin B12-Tests je nach Test nicht präzise sind und dass solche Tests wenig bis keinen Einfluss auf das klinische Management haben. Hieraus eine Konsequenz auf die Leistungserbringung in der Praxis abzuleiten, ist schwierig. Daher stellen wir den Sinn dieses HTAs in Frage.</p>	<p>The aim of the HTA short report is to summarise and synthesise the available evidence addressing a policy question. Indeed, the HTA short report highlights a number of key limitations in the current evidence supporting the use of vitamin B12 testing; however, recommendations for policy changes are outside the scope of the HTA short report.</p>
Comment on research question and PICO	<p>Es gibt derzeit keine Evidenz, die direkt den Einfluss von B12-Tests auf die "patient related outcomes" misst. Weshalb aus der ursprünglichen Forschungsfrage (Nutzen von Vitamin B12 Tests) drei überprüfbare Forschungsfragen gebildet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) diagnostic accuracy of vitamin B12 testing?</li> <li>2) does vitamin B12 testing prior to vitamin B12 supplementation change patient management compared to no testing?</li> <li>3) do changes in patient management as a result of vitamin B12 testing impact patient outcomes?</li> </ol> <p>Eingangs wird von Vitamin B12 testing "in the general population and in high-risk populations" gesprochen, danach in der Definition des PICO aber die Frage nur noch für "patients with clinical suspicion of, or at high risk for, vitamin B12 deficiency" untersucht</p> <p>Hier wäre wichtig, die Fragen auch für die "general population" zu stellen, da es sich um häufige Tests handelt, die in der Praxis oft bei der breiten Bevölkerung angewendet werden.</p>	<p>Investigating the use of B12 testing in a healthy, general population was outside the scope of the current assessment.</p> <p>To the best of our knowledge, it is not possible to estimate the number of Swiss patients tested for B12 that are from an asymptomatic, general population with no risk factors.</p>
Comment on analysis / synthesis	Keine	N/A

Topic	Stakeholder Feedback	Author response
<p>Comment on discussion and conclusions</p>	<p>Es gibt keinen Einzeltest als Goldstandard für die Diagnose des Vitamin B12-Mangels. Ebenso gibt es keine allgemein akzeptierten klinischen Standards für die Indikationen, Anzahl und Reihenfolge der durchgeführten Tests (B12, holoTC und MMA, Stichwort Testkaskade) sowie diagnostische Schwellenwerte für B12-Tests in der Schweizer Praxis. Normbereiche sind statistische Konstrukte. Im Grenzbereich korrelieren sie schlecht mit dem biologisch relevanten B12-Mangel.</p> <p>Es gibt derzeit keine Evidenz, die direkt den Einfluss von B12-Tests auf die patient related outcomes misst.</p> <p>Der Bericht zeigt auch, dass es aufgrund der Daten wenig bis kein "change in patient management" gibt. Dies belegen auch die Leistungszahlen der Versicherer: Die Kosten der Tests nehmen zu, dies bei abnehmenden Leistungskosten der Medikation (= hochdosierte Vitamin B12-Präparate der Spezialitätenliste).</p>	<p>This comment accurately summarises the conclusions of the HTA short report.</p>