

Värdet av diagnostik vid sällsynta sjukdomar

– *En hälsoekonomisk undersökning med två fall*

The value of diagnostics in rare diseases

– *A health economic evaluation with two cases*

Kajsa Appelberg

Hannes Runheim

Handledare: Martin Henriksson

Titel

Värdet av diagnostik vid sällsynta sjukdomar
En hälsoekonomisk undersökning med två fall

The value of diagnostics in rare diseases
A health economic evaluation with two cases

Författare

Kajsa Appelberg & Hannes Runheim

Handledare

Martin Henriksson

Publikationstyp

Magisteruppsats i nationalekonomi
30 högskolepoäng
Vårterminen 2021

LIU-IEI-FIL-A--21/03688--SE

Linköpings universitet
Institutionen för ekonomisk och industriell utveckling
www.liu.se

Förord

Det har varit både spännande och lärorikt att författa detta arbete och vi vill tacka de som varit med oss längs vägen.

Tack till alla på CMT vid Linköpings Universitet, särskilt Lars-Åke Levin som bidragit med glädje, stöd och lärdomar under arbetets gång.

Vi vill också tacka våra kontakter på Karolinska universitetssjukhuset, vi är mycket glada för det goda och berikande samarbete vi haft!

Ett tack vill vi även rikta till er som läst, kommenterat och kritiserat arbetet.

Sist men inte minst vill vi ge ett stort tack till Martin Henriksson, vår obotligt positiva handledare vars stora engagemang hjälpt oss att växa som individer och fått arbetet att nå nya höjder.

Linköping 2021-05-31

Kajsa Appelberg

Hannes Runheim

Sammanfattning

I denna studie undersöks värdet av diagnostik vid sällsynta sjukdomar hos unga individer. Då området är mångfacetterat studeras två fall med olika karaktär. Det första fallet undersöker värdet av screening för den sällsynta sjukdomen fenylketonuri (PKU) bland nyfödda, denna screening har utförts sedan 1960-talet. Det andra fallet fokuserar på en mer modern teknologisk utveckling och utvärderar värdet av införandet av helgenomsekvensering (WGS) som genetiskt test vid sökandet efter sällsynta sjukdomar.

Båda fallen använder sig av kostnadseffektivitetsanalys som metod där kostnader respektive hälsoeffekter estimeras för de utvärderade insatserna. Fallen skiljer sig åt med avseende på tillgängliga dataunderlag vilket innebär att tillvägagångssättet för att skatta kostnaderna och hälsoeffekterna är olika i de båda fallen. I fallet med PKU-screening används Markovmodellering där data från olika källor syntetiseras i en simuleringsmodell. I fallet med WGS-testning används i större utsträckning ett insamlat empiriskt datamaterial som utgörs av faktiskt uppmätta sjukvårdskostnader.

Resultaten i båda fallen indikerar att de diagnostiska metoderna har en rimlig kostnad i förhållande till hälsoeffekterna. Fall ett åskådliggör att dagens screening för PKU genererar ökade hälsoeffekter till lägre kostnader i jämförelse med att inte screena för PKU. För en kohort på 100 000 nyfödda barn blir den sammanlagda hälsoeffekten en ökning med 73 QALYs och screeningen medför samtidigt en besparing på 53 376 602 kr, sett över ett livstidsperspektiv. Fall två visar att WGS som första genetiskt test i genomsnitt minskar sjukvårdskostnaderna med 15 903 kr per individ jämfört med nuvarande vård och ökar samtidigt chansen till diagnos med 9,5 procentenheter (45,7%). Resultaten bör tolkas med viss försiktighet då de är förknippade med osäkerheter, men kan samtidigt användas som en del av det underlag beslutsfattare behöver för att fatta beslut om hur hälso- och sjukvårdens resurser ska prioriteras.

Abstract

This study examines the value of diagnostics in rare diseases in young individuals. As the field is varied, two cases with different character are studied. The first case examines the value of screening for the rare disease phenylketonuria (PKU) among newborns, this screening has been performed since the 1960s. The second case focuses on a more modern technological development and evaluates the value of the introduction of whole genome sequencing (WGS) as a genetic test in the search for rare diseases.

Both cases utilize the method of cost-effectiveness analysis where costs and health effects are estimated for the evaluated measures. The cases differ regarding available data, which means that the approach to estimating costs and health effects is different in the two cases. In the case of PKU-screening, Markov modeling is used where data from different sources are synthesized in a simulation model. In the case of WGS-testing, an empirical data material is used to a greater extent, which is based on actually measured healthcare costs.

The results in both cases indicate that the diagnostic methods have a reasonable cost in relation to the health effects. Case one illustrates that today's screening for PKU generates increased health effects at lower costs compared to not screening for PKU. For a cohort of 100 000 newborns, the total health effect will be an increase of 73 QALYs and the screening will also result in cost-savings of SEK 53 376 602, seen from a lifetime perspective. Case two shows that WGS used as an initial genetic test on average reduces healthcare costs by SEK 15 903 per individual compared with current care and at the same time increases the chance of diagnosis by 9.5 percentage points (45.7%). The results should be interpreted with some caution as they are associated with some uncertainties, but can still be used as part of the basis on which decision-makers need to make decisions on how health care resources should be prioritized.

Förkortningar

CEA	Cost-effectiveness analysis
CMA	Chromosomal microarray
CMT	Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi
EFS	Egentliga Finlands sjukvårdsdistrikt
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IF	Intellektuell funktionsnedsättning
KS	Karolinska Universitetssjukhuset
NHGRI	National human genome research institute
PKU	Fenylketonuri
QALY	Quality-adjusted life-years
SFS	Svensk författningssamling
SKR	Sveriges kommuner och regioner
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
WES	Whole exome sequencing
WGS	Whole genome sequencing

Innehållsförteckning

1	Inledning.....	1
2	Bakgrund och tidigare forskning	3
2.1	Screening.....	3
2.2	PKU	4
2.3	WGS.....	5
3	Teori.....	8
3.1	Hälsoekonomiska utvärderingar	8
3.2	Kostnadseffektivitetsanalys	9
4	Metod	13
4.1	Fall ett - PKU	13
4.2	Fall två - WGS	19
4.3	Metodkritik	27
5	Resultat	27
5.1	Resultat fall ett - PKU.....	27
5.2	Resultat fall två - WGS.....	35
6	Diskussion.....	45
7	Slutsats	49
8	Litteraturförteckning.....	50
	Bilaga 1.1 Detaljerad förklaring av kostnadsparametrar och antaganden	54
	Bilaga 1.2 Mortalitetsrisk och överlevnadssannolikhet.....	57
	Bilaga 1.3 Sensitivitet och specificitet.....	58
	Bilaga 1.4 Känslighetsanalys detaljerad tabell	59
	Bilaga 2.1 Balanskontroll av kohorter	60
	Bilaga 2.2 Sista testdatum som approximation för diagnosdatum.....	62

Bilaga 2.3 Ytterligare underlag till kostnads- och effektanalysen.....	63
Bilaga 2.4 Diskonterat resultat för fall två.....	66

1 Inledning

Lisa föds med en livshotande sjukdom, en behandling kostar tre miljoner kronor men det finns ändå en risk att hon inte överlever. Ska vi ge Lisa den vård hon behöver och ge henne en chans till överlevnad eller ska vi låta henne dö för att det är för kostsamt?

Denna typ av svåra ställningstaganden hoppas nog de flesta kunna undvika. Inom sjukvården måste de dock göras och diskussionen kring vilka vårdinsatser som bör värderas högst och prioriteras när resurserna inte räcker till allt pågår ständigt. Hälso- och sjukvården är därtill en bransch i ständig förändring och kräver därför kontinuerligt nya underlag för de prioriteringar som behöver göras. Om befintliga medicinska metoder och tekniker ska behållas i vården behöver de omprövas och nytillkomna behöver granskas innan de införs (Proposition, 1996/97:60).

I ett samarbete med Karolinska Universitetssjukhuset (KS) i Stockholm och Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (CMT) vid Linköpings Universitet kommer vi därför i detta arbete bistå med denna typ av underlag, närmare bestämt undersöka värdet av diagnostik av sällsynta sjukdomar hos unga individer. Då sökandet efter sällsynta sjukdomar är mångfacetterat inriktar vi oss på två parallella fall med olika karaktär och förutsättningar som ger bredd i analysen. Det första fallet berör screening efter sällsynta sjukdomar, en metod som utförts under många år men som är i behov av att utvärderas. Det andra fallet utvärderar värdet av att diagnosticera sällsynta sjukdomar med hjälp av ny medicinsk teknologi. Ingen av dessa utvärderingar har tidigare utförts och resultaten ger ett direkt stöd för beslutsfattare inom sjukvården som behöver avgöra huruvida dessa åtgärder ska prioriteras. Vidare är utvärderingarna en källa till erfarenhet och kunskapsuppbyggnad vid framtida hälsoekonomiska utvärderingar av diagnostiska metoder där metodiken fortfarande är under utveckling (CMT, 2021:1). Denna uppsats har utförts i enlighet med Vetenskapsrådets riktlinjer om god forskningssed (Vetenskapsrådet, 2017).

Det första fallet utvärderar en länge använd screeningmetod som har sina rötter från början av 1960-talet. Guthrie & Susi (1963) uppfann då en metod att analysera ett blodprov för att upptäcka spädbarn som var bärare av sjukdomen fenylketonuri (PKU). PKU är en sällsynt metabolisk sjukdom som medför allvarliga neurologiska skador för den drabbade. Genom att sätta in en behandling i ett tidigt stadie går det dock att förebygga dessa skador (Socialstyrelsen, 2020a). Detta

har genom tiderna setts som en fördel för både samhället och de drabbade och idag är screening för denna sjukdom ett standardförfarande i många länder (Blau et al., 2014; Blau, 2016). Med tiden har det skett teknikutveckling för PKU-screening och jämfört med 60-talet används idag en annan teknik, tandem masspektrometri, som gör det möjligt att screena för flera metaboliska sjukdomar samtidigt. På grund av den tekniska utvecklingen har kostnadseffektiviteten för PKU-screening påverkats i vissa länder. Cipriano et al. (2007) beskriver att det inte längre är kostnadseffektivt att ensamt screena för PKU i den kanadensiska kontexten. Likaså är prevalensen en faktor vid införandet av PKU-screening och Finland som har väldigt låg prevalens började PKU-screeningen först 2015 (Autti-Rämö et al., 2005; EFS, 2021). I Sverige tas ett blodprov på alla nyfödda för att se om de är bärare av sjukdomen, detta trots att det bara är cirka 5 av 100 000 barn som föds med PKU (Socialstyrelsen, 2020a). Det är därför viktigt att analysera PKU-screeningen i Sverige för att ta reda på om det fortfarande är försvarbart att screena alla nyfödda för att identifiera ett fåtal individer med ett stort medicinskt behov.

Arbetets andra fall utvärderar en ny metod för att diagnosticera individer med sällsynta sjukdomar. Det berör unga individer som remitterats för en genetisk utredning på avdelningen för klinisk genetik vid Karolinska Universitetssjukhuset. Anna Lindstrand (2021), professor och laborationschef vid avdelningen, anger att den mest framträdande bakomliggande misstanken för remissen är tecken på en intellektuell funktionsnedsättning. Lindstrand menar att den intellektuella funktionsnedsättningen ofta har sin grund i ett antal sällsynta sjukdomar som utgörs av genetiska avvikelser. Det finns ingen medicinsk behandling för de patienter som får en diagnos men diagnosen ger såväl patienterna som deras närstående en förklaring till vad som sker och ger lättare tillgång till stödresurser i samhället (Pettersson, 2021). Idag används främst test av typen chromosomal microarray (CMA) för att söka en genetisk förklaring till de misstankar som föranlett remissen. Samtidigt blir nästa generations gendiagnostik, whole genome sequencing (WGS), allt billigare att utföra och dess potential allt större. Den nya diagnostiseringstekniken medför ökade möjligheter att fastställa en diagnos men är än så länge dyrare än de test som utförs idag (Pettersson, 2021). Är det värt att investera i dessa mer kostsamma gentester för att kunna fastställa ytterligare diagnoser, detta för individer som sedan inte har någon egentlig behandling att få? Att utreda detta är målet för arbetets andra fall.

Arbetet strävar efter att analysera följande frågeställningar:

- Vilka kostnader och hälsoeffekter har den existerande PKU-screeningen idag jämfört med att inte ha något screeningprogram?
- Vilka kostnader och hälsoeffekter har ett skifte från CMA till WGS som metod vid genetisk diagnostik hos barn och unga med sällsynta sjukdomar?

2 Bakgrund och tidigare forskning

2.1 Screening

I denna studie definieras screening utifrån Socialstyrelsens definition. Enligt Socialstyrelsen (2019) är screening en metod för att systematiskt identifiera individer som har ett visst tillstånd eller bär på anlag för en viss sjukdom. Screening erbjuds till grupper av individer och skulle kunna liknas vid en hälsoundersökning. Via screening får individen svar på om hen har större risk för vissa sjukdomar eller tillstånd (Statens medicinsk-etiska råd, 2002).

Socialstyrelsen (2019) förklarar att avsikten med screening är att tidigt upptäcka ett tillstånd eller en sjukdom för att minska de negativa samt allvarliga konsekvenserna för både individen och samhället. Genom den tidiga upptäckten och diagnostiseringen kan screening bland annat rädda liv, spara in kostnader och skapa förståelse hos de anhöriga. Vidare beskriver Socialstyrelsen att screening kan ge upphov till både positiva och negativa effekter och att det således är viktigt att väga nyttan mot kostnaden för att avgöra om screeningen ska utföras eller inte. Statens medicinsk-etiska råd (2011) beskriver att det är viktigt att belysa risken med feldiagnostisering, ett så kallat falskt positivt besked, vilket skapar onödig stress och oro för individen. Likaså kan en felaktig diagnostisering innebära att en sjukdom inte upptäcks och individen lever i tron om att vara frisk fram tills att sjukdomen tar fäste och innebär att en potentiellt bra behandling inte sätts in i tid. Med andra ord spelar testets tillförlitlighet en viktig roll. Det är därför viktigt att väga dessa utfall mot varandra, då screeningprogram för en typ av tillstånd eller sjukdom tränger undan annat resursutnyttjande (Statens medicinsk-etiska råd, 2011).

2.2 PKU

Klassisk fenylketonuri (PKU) är en ärftlig, kronisk och allvarlig metabolisk sjukdom. Utan behandling kan sjukdomen leda till svåra skador på hjärnan i form av intellektuell funktionsnedsättning (IF) och epilepsi. Skadorna som uppstår utan behandling är irreversibla och när behandling väl sätts in kan den endast mildra sjukdomens konsekvenser. En individ med PKU har nedsatt förmåga att bryta ner aminosyran fenylalanin som finns i protein och via en specialkost som innebär en proteinfattig diet kan intaget av fenylalanin anpassas. Eftersom sjukdomen är kronisk behöver individen följa kostbehandlingen hela livet (Socialstyrelsen, 2020a; Karolinska Universitetssjukhuset, 2019a). I Sverige började PKU-provtagningen 1965 och idag screenas alla nyfödda i Sverige för sjukdomen tillsammans med 24 andra sällsynta sjukdomar som ingår i PKU-testet¹. Gemensamt för dessa 25 sjukdomar är att tidig identifiering och behandling generellt gynnar hälsoutfallet (Karolinska Universitetssjukhuset, 2019a & 2019b).

Blau et al. (2014) förklarar att PKU var en av de första sjukdomarna där ett samband upptäcktes mellan sjukdomsutvecklingen och hjärnskador. Det var också en av de första metaboliska sjukdomarna där det fanns en behandling. Genom att Guthrie & Susi (1963) uppfann en ny metod att upptäcka PKU via ett blodprov så förändrades möjligheterna att diagnostisera individer. Nu fanns ett effektivt sätt att diagnostisera individer i ett tidigt skede samt en behandling som kunde startas direkt för dessa individer med PKU (Blau et al., 2014; Guthrie & Susi, 1963). Denna metod började användas direkt då sjukdomsutvecklingen är så pass allvarlig, utan en tydlig klarhet i om det är kostnadseffektivt eller inte (Dhondt et al., 1991). Sedan har det skett teknologisk utveckling inom området och en del av den moderna forskningen som görs gällande PKU undersöker därför en ny metod. Den nya metoden gör det möjligt att identifiera flera metaboliska sjukdomar simultant och används i Sverige för att diagnostisera individer med PKU (Sörensen, 2021). Resultaten från den moderna forskningen är tvetydiga och visar att metoden kan vara både mycket lönsam till att vara icke lönsam i de specifika kontexterna².

I en kanadensisk studie undersöker Cipriano et al. (2007) kostnadseffektiviteten både av ett utvidgat screeningprogram och ett byte av screeningmetod till den nya metoden tandem

¹ PKU-testet (PKU-provet) är samlingsnamnet för screeningen som identifierar 25 sällsynta sjukdomar.

² Se exempelvis: Geelhoed et al., 2005, Pandor et al., 2006, Autti-Rämö et al., 2005, Cipriano et al., 2007

masspektrometri. I studien beräknas kostnader och hälsoeffekter för alla nyfödda barn i Ontario under ett år. Författarna kommer fram till att ett skifte till den nya metoden inte är kostnadseffektivt i den kanadensiska kontexten, om endast screening för PKU utförs. Genom att screena för flera sjukdomar samtidigt via den nya tekniken tillsammans med PKU, finner Cipriano et al. (2007) dock att ett screeningprogram är kostnadseffektivt om tröskelvärdet för kostnadseffektivitet sätts till \$100 000. Deras rekommendation är att screening i Kanada bör göras för PKU samt ytterligare 14 sjukdomar.

Lord et al. (1999) konstaterar att PKU-screeningen är kostnadseffektiv i Storbritannien. De genomför en känslighetsanalys och fastställer att om antalet barn som föds med PKU är få och eller om kostnaden för vårdhem är låga sjunker nettonyttan under noll, screeningen blir således inte längre lönsam. Med dagens prevalens och den kostnad som förekommer för vårdhem fastställer författarna dock att nettonyttan för PKU-screening i Storbritannien är positiv. Enligt både Lord et al. (1999) och Tiwana et al. (2012) betonas vikten av att beakta områdesvariationen vid dessa typer av analyser eftersom olika länder har olika förutsättningar. Tiwana et al. (2012) förklarar att resultaten ser olika ut därför att både prevalensen och befolkningen varierar mellan länder. Det är därför viktigt att analysera dagens utfall i Sverige med svensk statistik.

2.3 WGS

Om en läkare eller annan sjukvårdsagent, inom Region Stockholm, misstänker att en patient har en problematisk genetisk avvikelse kan hen remittera patienten till avdelningen för klinisk genetik vid Karolinska Universitetssjukhuset (Pettersson, 2021). En vanlig anledning till remiss är att individen uppvisar symtom på genetisk avvikelse i form av en intellektuell funktionsnedsättning (IF). De genetiska variationerna som orsakar IF kommer i många former, det finns hundratals, möjligtvis tusentals, genetiska variationer som orsakar detta tillstånd hos en patient. Då var och en av dessa genetiska variationer är ovanligt förekommande benämns de som sällsynta sjukdomar/diagnoser (Lindstrand, 2021).

Majoriteten av de som remitteras till avdelningen är unga och för de som får en molekylärgenetiskt fastställd diagnos finns ingen medicinsk behandling. Patienten och dess anhöriga får dock en förståelse för tillståndet, ett avslut på sitt sökande efter orsaken till tillståndet och får även lättare

tillgång till stödresurser i samhället. För en del individer är utredningen vid klinisk genetik en del av ett sökande som sträcker sig över lång tid, något som kan vara en krävande process för patienten och dess närstående (Pettersson, 2021). Sedan ungefär ett årtionde tillbaka har det huvudsakliga genetiska test som utförs på mottagningen varit av typen Chromosomal microarray³ (CMA). I testet analyseras patientens DNA som sedan jämförs med ett friskt referens-DNA för att undersöka om det finns avvikelser i kromosomerna. Testet undersöker om det tillkommit eller förlorats segment av genetiskt material hos patienten, något som i sin tur kan förklara en mängd syndrom (ibid.).

Region Stockholm började år 2015 att använda helgenomsekvensering (WGS⁴) i samband med diagnostisering av individer med oklara sjukdomar, de var då först i världen med att göra detta. WGS beskrivs som en diagnostisk revolution av forskare på Karolinska Universitetssjukhuset då testet möjliggör en analys av människans hela arvs massa (Hedlund, 2019). Testet kartlägger den exakta ordningen av baserna G, T, A och C i DNA-kedjan (NHGRI, 2020). Den ökade detaljrikedomen i detta test gör att laboratoriet kan se fler typer av genetiska avvikelser, lättare ställa en molekylärgenetisk diagnos än tidigare och potentialen hos testet utvecklas löpande (Pettersson, 2021). En helgenomsekvensering var tidigare ett omfattande och kostsamt projekt. Kostnaden för sekvenseringen av en individs hela DNA var enligt National human genome research institute cirka 100 miljoner kronor år 2007, en kostnad som sjönk till under 10 000 kronor år 2020 (NHGRI, 2020). Testet går även numera snabbt att genomföra, enligt Illumina som är en framstående kommersiell aktör inom helgenomsekvensering, är tiden från provtagning till resultat idag 30 timmar (Illumina, u.å.).

I en studie av Lindstrand et al. (2019) undersöks potentialen hos WGS som första diagnostiskt test istället för CMA för individer som remitterats till avdelningen klinisk genetik vid Karolinska Universitetssjukhuset. Ett av underlagen för artikeln är en studie där de första 100 individerna som remitterats till avdelningen 2017 fick WGS parallellt med standardutredningen baserad på CMA. Forskarna fann att standardutredningen med CMA kunde säkerställa en molekylärgenetisk diagnos

³ Chromosomal microarray är en paraplyterm i testsammanhang, det specifika test som avdelningen använder är array-CGH

⁴ Det specifika test som avdelningen använder är illumina short-read paired-end WGS

hos 12 av individerna (12%) medan användningen av det mer förfinade och omfattande WGS-testet kunde säkerställa diagnos för 27 individer (27%). Alla individer som kunde diagnosticeras med CMA kunde även diagnosticeras med WGS, artikelns författare menar att WGS därmed har potential att ersätta CMA som ett förstalinjediagnostiskt test. De menar att testet har en stor bredd och har möjlighet att fånga många olika typer av sällsynta sjukdomar som i sin tur exempelvis orsakar intellektuella funktionsnedsättningar.

Även om det finns stöd för de diagnostiska fördelarna med att använda WGS och att kostnaderna avtagit över tid är det desto svårare att klarlägga testets ekonomiska inverkan på sjukvården. I en studie av Vrijenhoek et al. (2018) undersöks kostnadsutvecklingen för individer som genomgår en genetisk utredning, då med användning av det mer begränsade sekvenseringstestet helexomsekvensering (WES)⁵. Forskarna undersöker i studien 370 barn med IF som någon gång under sin diagnostiska utredningstid gjort en WES och studerar hur patienternas sjukvårdskostnader förändras under utredningens gång. I studien finner forskarna att de genomsnittliga dagliga sjukvårdskostnaderna sjunker markant efter genomförd WES oavsett om sekvenseringen medfört en diagnos eller ej, de menar att sekvenseringen tycks medföra ett avslut på den diagnostiska kostnadsbanan. Forskarna anser att användningen av WES jämfört med standardutredning utan sekvensering medför en betydande kostnadsreduktion, en reduktion som ökar om WES appliceras tidigt i utredningen.

I en översiktsartikel undersöker Schwarze et al. (2018) huruvida sekvensering med WGS och/eller WES kan ses som kostnadseffektivt. Författarna jämför 36 artiklar som har potential att klargöra frågan men finner flera hinder för att kunna dra en slutsats. De menar att sekvenseringstekniken är ny vilket bidrar till att mängden relevanta artiklar är begränsad. De anser att även om de undersökta artiklarna oftast drar slutsatsen att WGS (och WES) är kostnadseffektivt gentemot jämförda genetiska testmetoder så är underlaget alltför bristfälligt. De av författarna undersökta artiklarna har ofta endast fokuserat på delar av de ekonomiska aspekterna, de har applicerats på redan svåradiagnostiserade patientgrupper och därtill endast studerat en liten mängd patienter per studie.

⁵ Helexomsekvensering (WES) är ett mer begränsat genetiskt sekvenseringstest än WGS då WES endast läser av de proteinkodande delarna av individens DNA. Dessa utgör cirka 1,5 procent av det totala DNA-materialet. På avdelningen för klinisk genetik används WES ibland som komplement till CMA vid genetiska utredningar (Pettersson, 2021).

Detta menar författarna försvårar en mer generaliserad rekommendation. Ytterligare en försvårande omständighet är att utvecklingen av dessa test snabbt går framåt och att en del av de slutsatser som dras i de undersökta artiklarna redan är utdaterade. Författarna har på grund av detta inte någon möjlighet att dra någon generell slutsats om användningen av denna typ av tester är kostnadseffektiv och de anser att behovet av ytterligare forskning inom området är stort.

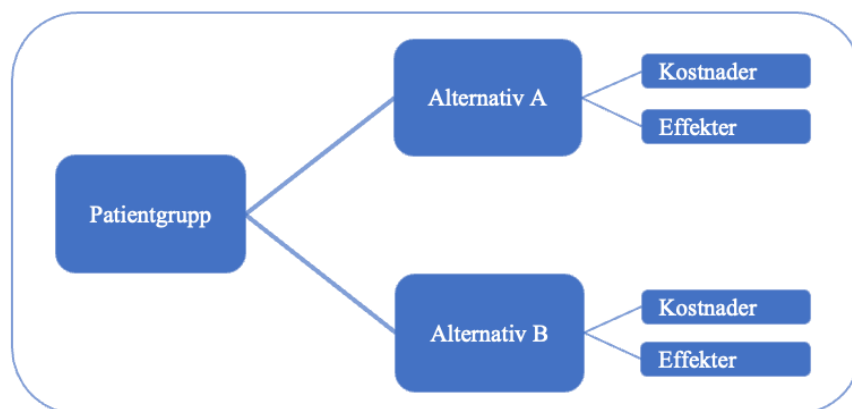
3 Teori

3.1 Hälsoekonomiska utvärderingar

Teorin kring hälsoekonomiska utvärderingar har sin utgångspunkt i att hälso- och sjukvården har begränsade resurser och måste prioritera vilken vård som ska utföras. Målet för hälso- och sjukvården är att ge befolkningen god hälsa och vård på lika villkor (SFS, 2017:30). För att uppnå detta används tre etiska principer för vägledning i besluten (Proposition, 1996/97:60):

- Människovärdesprincipen - Alla människor har samma rätt till vård oberoende av ställning i samhället och personliga egenskaper.
- Behovs och solidaritetsprincipen – Resurserna bör fördelas efter behov, en individ som har stort behov av en åtgärd bör prioriteras även om åtgärden kan vara kostsam.
- Kostnadseffektivitetsprincipen – Det bör finnas en rimlig relation mellan de åtgärder som utförs och de effekter på förändring i hälsa och livskvalitet som åtgärden ger. Denna princip är underställd de två tidigare.

Hälsoekonomiska utvärderingar baseras på den tredje principen och analyserar det val som behöver göras mellan två eller flera olika typer av åtgärder som kan vara aktuella för en viss patientpopulation (eller friska individer om det handlar om screening). Utvärderingarna syftar till att skatta och jämföra kostnader och hälsoeffekter förknippade med de utvärderade åtgärderna. I figur 3:1 ges en principiell illustration av en hälsoekonomisk utvärdering. Den visar vilka åtgärder (alternativ A och alternativ B) som kan vara möjliga att ge till en definierad patientgrupp och hur respektive åtgärd leder till såväl kostnader som hälsoeffekter för patienterna. Ofta fokuserar utvärderingarna på kostnader inom hälso- och sjukvårdssektorn men resursförbrukning i andra sektorer i samhället kan också påverkas och inkluderas i analysen, exempelvis utbildningssektorn, kommunal omsorg och privat konsumtion.



Figur 3:1. Principiell illustration av en hälsoekonomisk utvärdering (egen grafik)

3.2 Kostnadseffektivitetsanalys

En vanlig analysmetod för att utföra dessa utvärderingar är kostnadseffektivitetsanalys, cost-effectiveness analysis (CEA), vilket är den metod som används i detta arbete. I metoden kartläggs de kostnader och hälsoeffekter som uppkommer för respektive alternativ över en lämplig tidshorisont. Det viktiga vid valet av tidshorisont är att fånga merparten av de kostnader och effekter som sker med respektive alternativ. Ofta sätts detta perspektiv till patientens återstående livstid men kan även vara kortare om konsekvenserna av de utvärderade åtgärderna primärt uppstår under kortare tid. Enheten för kostnader är kronor, enheten för effekten kan variera beroende på beslutsproblem och exempelvis innefatta antal diagnostiserade patienter eller kvalitetsjusterade levnadsår⁶. När kostnader och effekter sammanställts för respektive alternativ beräknas den förändring i kostnad respektive effekt som uppkommer om patienten anvisas alternativ B istället för alternativ A. Ansvariga beslutsfattare kan sedan använda detta som ett underlag vid prioriteringsbeslut (Drummond et al., 2015).

Vilka kostnader och effekter som är relevanta för en kostnadseffektivitetsanalys kan variera från fall till fall, två vanliga perspektiv är det bredare samhällsperspektivet och det snävare hälso- och sjukvårdsperspektivet. Ett exempel på en effekt som bara finns med i det ena perspektivet är om en åtgärd förbättrar en individs förmåga att arbeta. Detta är en effekt som bör beaktas i ett

⁶ Användning av kvalitetsjusterade levnadsår som effektmått medför ibland att termen cost-utility analysis (CUA) används, detta arbete använder sig dock av termen cost-effectiveness analysis (CEA) även vid detta effektmått.

samhälleligt perspektiv men är mer tveksamt att inkludera i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv (Drummond et al., 2015). I en kostnadseffektivitetsanalys är det även viktigt att ta hänsyn till kostnader över tid. Vid de tillfällen där kostnader och hälsoeffekter diskonteras används tandvårds- och läkemedelförmånsverkets (TLV) rekommenderade diskonteringsränta på tre procent. Vidare rekommenderar TLV att variera diskonteringsräntan mellan noll och fem procent i en känslighetsanalys (TLV, 2017:1).

3.2.1 Att fatta beslut under osäkerhet

Även om kostnader och effekter kan sammanställas i en kostnadseffektivitetsanalys är de i princip alltid behäftade med osäkerheter, ofta på grund av bristande dataunderlag. En beslutsfattare behöver då fatta ett beslut under osäkerhet. Om beslutsfattaren har som mål att maximera väntevärdet av nyttan av det osäkra beslutet blir den genomsnittliga skillnaden i de kostnader och hälsoeffekter mellan åtgärderna vägledande. Det är den bästa indikatorn som står att finna, oavsett statistisk signifikansnivå. Osäkerhetsgraden i beslutet blir istället ett mått på behovet av ytterligare forskning inom området (Claxton, 1999). Syftet i kostnadseffektivitetsanalysen är alltså inte att med statistisk säkerhet säkerställa att en åtgärd skiljer i effekt eller kostnad från en annan åtgärd utan istället att ge underlag för att maximera väntevärdet av nyttan vid ett beslut som sker under osäkerhet. Därav är skattningar av medelvärden och osäkerheten kring dessa skattningar av central betydelse i hälsoekonomiska utvärderingar. En sådan utgångspunkt grundas i beslutsteori och skiljer sig från de analyser där statistisk signifikans och hypotestestning har en central roll.

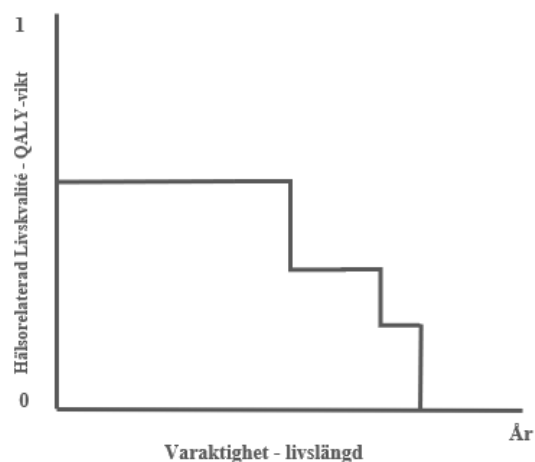
3.2.2 Modeller som analytiskt verktyg

Inom hälsoekonomiska utvärderingar används olika metoder för att praktiskt genomföra kostnadseffektivitetsanalyser. Eftersom all relevant data för ett beslutsproblem sällan finns i en källa används ofta någon form av modellering vid genomförandet av en kostnadseffektivitetsanalys, till skillnad från att enbart analysera ett dataset eller stickprov. Beslutsanalytiska modeller i form av beslutsträd och Markovmodeller är vanligt förekommande och bygger på matematiska förhållanden mellan olika parametrar och hälsotillstånd. I en Markovmodell kan dessa hälsotillstånd representera olika sjukdomar eller utvecklingsstadiet för en sjukdom, exempelvis cancer. Det matematiska förhållandet visar risken eller sannolikheten att utveckla en viss typ av sjukdom under en specifik tidsperiod och kan därmed visa hur en sjukdom

kan utvecklas över tid genom att förflytta hypotetiska individer mellan hälsotillstånd såsom frisk, cancersjuk, eller död (Briggs et al., 2006). Genom att koppla en kostnad och en hälsoeffekt till hälsotillstånden i modellen går det att beräkna den förväntade kostnaden att befinna sig i ett specifikt hälsotillstånd under en tidsperiod, vilken vanligtvis är ett år. Genom simulering går det sedan att flytta en kohort hypotetiska individer genom modellen över en lång tidsperiod och beräkna ackumulerade kostnader och hälsoeffekter av att ge en kohort individer olika åtgärder (Drummond et al., 2015), exempelvis två olika diagnostiseringsmetoder. Enligt Briggs & Sculpher (1998) passar Markovmodeller särskilt bra att använda för att modellera kostnader och utfall för kroniska sjukdomar.

3.2.3 QALY som effektmått

Ett vanligt effektmått inom hälsoekonomin är QALYs (quality-adjusted life-years). Ett huvudsyfte för den offentligt finansierade hälso- och sjukvården är att förbättra individers livslängd samt livskvalitet och QALY är ett mått som återspeglar båda aspekterna. Måttet skattas genom en beräkning där livskvaliteten vid ett hälsotillstånd (QALY-vikten) multipliceras med tiden individen spenderar i det tillståndet. Fler QALYs kan alltså ha sitt ursprung i antingen ett längre liv eller en förbättrad livskvalitet eller både och (Briggs et al., 2006). I figur 3:2 illustreras principen för QALY-måttet, där livskvalitet eller QALY-vikten visas på y-axeln och antal år en individ lever på x-axeln. Totala antal QALYs för en individ är då arean under kurvan i figuren (Drummond et al., 2015).



Figur 3:2. Illustration av QALY (egen grafik)

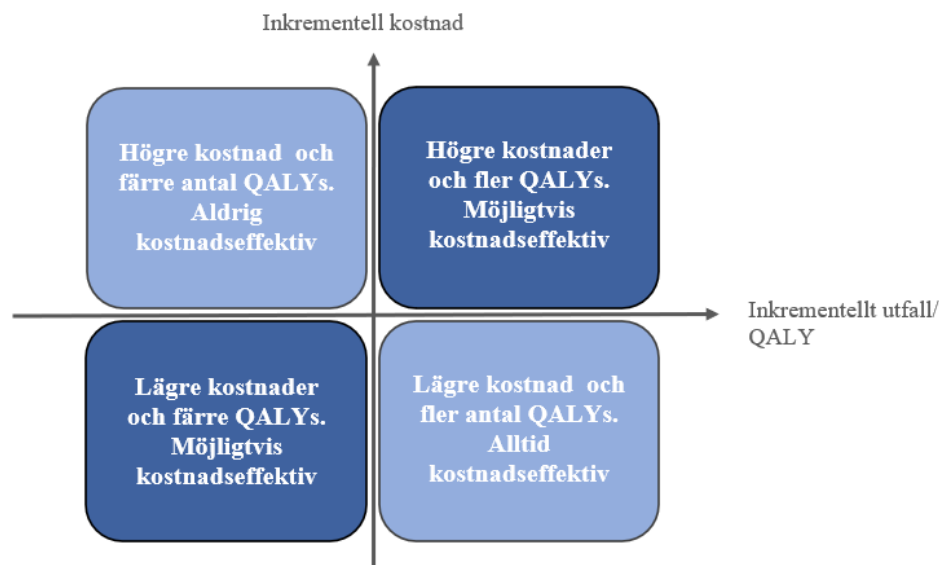
3.2.4 ICERs och tolkningen av kostnadseffektivitet

Genom att i en kostnadseffektivitetsanalys ställa två alternativs kostnader och hälsoeffekter mot varandra, går det att beräkna den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten, ICER (incremental cost-effectiveness ratio). En ICER visar hur mycket extra det kostar för att uppnå en ytterligare effektenhet när ett alternativ jämförs med ett annat, närmare bestämt en kostnad per QALY. Beräkningen illustreras av ekvation 3:1, där $Kostnad_1$ är kostnaden för alternativ ett, $Kostnad_2$ är kostnaden för alternativ två, $Effekt_1$ är effekten för alternativ ett och $Effekt_2$ är effekten för alternativ två (Bhattachary et al., 2014).

$$ICER = \frac{\Delta K}{\Delta E} = \frac{Kostnad_1 - Kostnad_2}{Effekt_1 - Effekt_2}$$

Ekvation 3:1. Formel för beräkning av en ICER

När kostnader och hälsoeffekter för två alternativ jämförs med varandra och ett alternativ har en lägre kostnad och en högre hälsoeffekt, exempelvis fler QALYs, så betraktas alternativet som kostnadseffektivt och benämns som det dominanta alternativet. Det dominanta alternativet finns i nedre högra hörnet i figur 3:3. Om ett alternativ istället har en högre kostnad och en lägre hälsoeffekt är det således ej kostnadseffektivt och i figur 3:3 finns detta alternativ i övre vänstra hörnet. Om ett av alternativen har högre kostnad och bättre hälsoeffekt måste den beräknade kostnadseffektivitetskvoten jämföras mot ett tröskelvärde för att avgöra om ett alternativ är kostnadseffektivt (Drummond et al., 2015). Tröskelvärdet används således för att avgöra om införandet av den nya åtgärden är kostnadseffektivt. Tröskelvärdet kan tolkas på lite olika sätt, Paulden et al. (2017) beskriver att tröskelvärdet kan återspegla marginalproduktiviteten i hälso- och sjukvården och därmed representera alternativkostnaden för de resurser som måste frigöras för att betala för den nya behandlingen. Brouwer et al. (2019) beskriver istället att tröskelvärdet kan tolkas som en beslutströskel och därmed representera vilket värde en beslutsfattare tycker att det är acceptabelt att betala för en QALY i en specifik beslutssituation. Angående bedömningen av kostnad per QALY, eller tröskelvärde, beskriver Socialstyrelsen (2018) att en låg kostnad innebär att en QALY kostar under 100 000 kr, en måttlig kostnad är mellan 100 000-499 999 kr, en hög kostnad är mellan 500 000-1 000 000 kr och en mycket hög kostnad är över 1 000 000 kr.



Figur 3:3. Kostnadseffektivitetsplanet (egen grafik)

4 Metod

4.1 Fall ett - PKU

För att utreda värdet av dagens PKU-screening utför vi en kostnadseffektivitetsanalys och jämför två olika alternativ. Det första alternativet är dagens PKU-screening där alla nyfödda i Sverige screenas. Vid tidig upptäckt kan behandlingen påbörjas direkt för att mildra sjukdomens symptom och i sin tur skapa förutsättningar för att individer med PKU kan leva ett normalt fungerande liv. Det andra alternativet innebär att ingen screening utförs och individer med PKU blir diagnostiserade först när de uppvisar symptom. Skadorna som hunnit uppstå är då irreversibla och behandling sätts in för att, om möjligt, mildra sjukdomsförloppet.

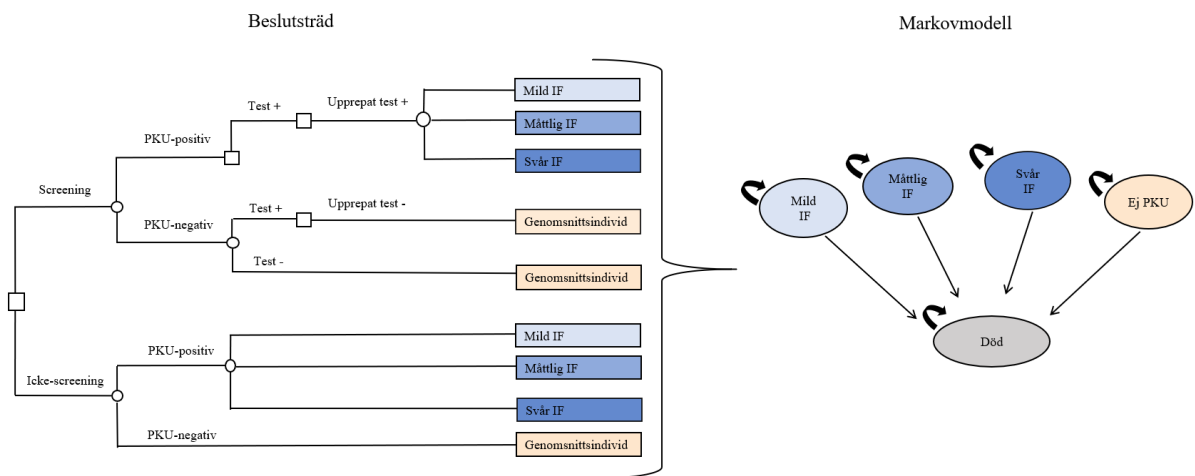
Kostnadseffektivitetsanalysen bygger på en beslutsanalytisk modell som består av ett beslutsträd och en efterföljande Markovmodell. Undersökningspopulationen för analysen är alla nyfödda barn som fötts i Sverige under ett år, vilket innebär att det i modellen simuleras 100 000 hypotetiska individer. Tidshorisonten i modellen motsvarar individernas livslängd för att fånga merparten av de långsiktiga konsekvenserna vad gäller kostnader och hälsoutfall, i modellen innebär det en

tidshorisont på 80 år. Kostnader och hälsoutfall är diskonterade med tre procent i analysens grundscenariot. I känslighetsanalysen redovisas alternativa scenarier med noll och fem procent. Alla priser är inflationsjusterade till 2020 års priser via landstingsprisindex, ett index som utges av Sveriges Kommuner och Regioner (SKR). Detta index visar de prisförändringar som sker inom Sverige på regional nivå (SKR, 2020). I fall ett används ett samhällsperspektiv för att reflektera både den kostnad som uppstår inom region samt kommun.

Vid framtagning av överlevnadssannolikhet för intellektuellt funktionsnedsatta används Rstudio. Utöver det genomförs samtliga beräkningar i Microsoft Excel. Uppgifterna som arbetets första fall bygger på är offentligt publicerade uppgifter.

4.1.1 Modellstruktur

Beslutsträdet illustreras av figur 4:1 och visar att alternativ Screening samt Icke-screening leder till olika händelseförlopp, vilket redovisas av de olika grenarna i beslutsträdet. En cirkel som delar en gren indikerar att individer kan förflyttas genom trädet med en viss sannolikhet. Beslutsträdet används främst för att modellera det kortsiktiga förloppet när barnen är nyfödda och sorterar in dem i så kallade sluttillstånd som sedan är bestående för resten av livet, sluttillstånden illustreras av rektanglarna i figuren. I de olika sluttillstånden som barnen hamnar i skattas sedan deras långsiktiga prognos för kostnader och hälsoeffekt i en Markovmodell.



Figur 4:1. Beslutsträd och efterföljande Markovmodell

Alternativ Screening börjar med att fördela in individer med de som antingen är PKU-positiva och eller PKU-negativa, det vill säga sjukdomens prevalens. Därefter följer flera grenar som innebär provtagningskostnader (test+/-). Det tillkommer ytterligare en kostnad för upprepat test för alla individer som fått positivt utslag på det första testet (test+).

Efter upprepat test vad gäller den grenen där individerna är PKU-positiva följer sedan tre olika utfall: mild, måttlig eller svår intellektuell funktionsnedsättning som uppstår till följd av PKU. Fördelningen av mild, måttlig och svår IF⁷ avgörs av hur väl individen svarar på behandlingen. Om den behandling som finns idag påbörjas tidigt hamnar de flesta individer i kategorin mild IF, vilket innebär ett intervall mellan att vara milt påverkad till att leva ett normalt fungerande liv. Sörensen (2021) förklarar att med dagens PKU-screening och med den behandling som finns idag, hinner sjukvården behandla individer med PKU vilket leder till att risken för att utveckla en svår intellektuell funktionsnedsättning är ytterst liten. Det finns dock en risk att individer med PKU utvecklar en måttlig IF trots PKU-screening (Pollitt et al., 1997).

För barn som inte har PKU (PKU-negativa) men fått positivt utslag på det första testet (test+) så innebär det att de initialt blivit feldiagnostiserade. Vid upprepat test får de rätt diagnos, ej PKU. Individerna får då en prognos som en genomsnittsindivid i normalpopulationen. För alternativet Screening uppstår det en kostnad för alla individer som testas men ej har PKU och för dem följer också utfallet genomsnittsindivid.

Vid Icke-screening uppstår kostnaderna först när individen börjar visa symtom och då påbörjas en process att diagnostisera individen. Samma kategorisering med avseende på mild, måttlig och svår IF används för detta alternativ. Eftersom behandlingen påbörjas senare kommer dock sannolikheterna att utveckla de olika hälsotillstånden av sjukdomen att vara olika för Screening och Icke-screening⁸.

⁷ Denna indelning har gjorts utifrån tidigare studier samt dialog med experter: Cipriano et al., 2007; Geelhoed et al., 2005; Sörensen, 2021.

⁸ Se tabell 4:1 för de olika sannolikheterna att utveckla de olika intellektuella funktionsnedsättningarna.

I Markovmodellen, som även den illustreras i figur 4:1, analyseras de olika utfallen i beslutsträdet över tid, Ej PKU representerar genomsnittsindividen. Eftersom sjukdomen är kronisk och skadorna är irreversibla kommer dessa hälsoutfall vara bestående under hela livet och en individ kan därför inte röra sig mellan de olika hälsotillstånden. Individerna i dessa hälsotillstånd kan därför antingen vara kvar i respektive hälsotillstånd eller lämna för stadiet Död. Utfallet Ej PKU innebär att genomsnittsindividen får en mortalitetsrisk⁹ motsvarande normalpopulationen kopplat till sig, vilket leder till att individer kommer röra sig från hälsotillståndet ej PKU till stadiet Död. Samma gäller de tre andra hälsotillstånden, mild, måttlig och svår IF, individerna i dessa tillstånd kan antingen vara kvar eller lämna för stadiet Död och har specifika överlevnadssannolikheter kopplade till respektive hälsotillstånd. I Markovmodellen beräknas totalkostnaden och det totala antalet QALY som respektive alternativ genererar över tid. Dessa kostnader och hälsoeffekter används sedan slutligen i beräkningen av kostnadseffektivitetskvoten (ICER) mellan alternativen. Tre olika kvoter beräknas där olika kostnadskategorier ingår. ICER1 omfattar kostnader från hälso- och sjukvården, ICER2 inkluderar hälso- och sjukvården samt den kommunala omsorgen och ICER3 består av kostnader från hälso- och sjukvården, kommunala omsorgen och från produktionsbortfallet som uppstår på grund av sjukdomen.

4.1.2 Kostnader

Kostnaderna som används i modellen redovisas i tabell 4:1. Variabeln screeningprogram bygger på den kostnad som finns för dagens PKU-screening per individ, vilket är en genomsnittskostnad som innehåller både första testet samt upprepade tester. Blodprovskostnaden är per individ och per gång, vilket innebär att den dubbleras för ett upprepat test. Behandlingskostnaderna är per individ och år. I modellen beräknas produktionsbortfallet för individer i åldern 20 till 64, avseende de som utvecklar måttlig eller svår IF. Individerna i tillståndet svår IF beräknas produktionsbortfallet vara 100 procent och för individerna i tillståndet måttlig IF beräknas produktionsbortfallet vara 70 procent. En detaljerad beskrivning av kostnadsparametrarna och antaganden presenteras i bilaga 1.1.

⁹ Se bilaga 1.2 Mortalitetsrisk, för samtliga mortalitetsrisker

4.1.3 Sannolikheter

De olika sannolikheter som används i modellen redovisas i tabell 4:1. Idag screenas alla nyfödda i Sverige för PKU, vilket innebär att utfallet vid ingen screening för PKU måste hämtas från tidigare studier. Antalet individer som idag föds med PKU är cirka 5 per 100 000 (Socialstyrelsen, 2020a). Eftersom samma kohort analyseras med både Screening och Icke-screening är denna skattning samma för båda alternativen. Sensitiviteten som är 1,0 innebär att alla med sjukdomen upptäcks (inga falskt negativa). Medan specificiteten som är 0,999997, vilket innebär att några blir feldiagnostiserade (falsk positiva). Överlevnadssannolikheten för mild, måttlig och svår IF återskapas av en Kaplan Meier kurva (Bittles et al., 2002) och vad gäller de individer med ej PKU importerar mortalitetsrisken från SCB (2021a). Livslängderna modelleras i Markovmodellen genom att koppla dessa mortalitetsrisker till respektive tillstånd.

4.1.4 QALY-vikter

I tabell 4:1 visas även de olika QALY-vikterna för en individ med en intellektuell funktionsnedsättning. Dessa QALY-vikter kopplas till de tre möjliga utfallen för en individ med PKU. Detta innebär att en individ som är i hälsotillståndet mild intellektuell funktionsnedsättning har en QALY-vikt på 0,721 medan en individ med måttlig respektive svår IF har QALY-vikter på 0,503 och 0,075. QALY-vikten innebär den livskvalitet att befinna sig i respektive hälsotillstånd under ett år. I Markovmodellen kommer antal QALYs beräknas genom att multiplicera dessa vikter med andelen individer i respektive tillstånd i modellen.

Tabell 4:1. Parametrar i Markovmodellen

Kostnadspost per individ	Kostnad (kr)		Källa
Screeningprogram	364		(Sörensen, 2021)
Blodprov	111		(Ebbesson, 2021)
Behandlingskostnader/år	57 979		(Guest et al., 2013)
Grundsärskola/år	506 406		(Skolverket, 2021)
LSS boende barn och ungdomar/år	1 046 750		(Kolada, 2021)
Gruppboende/år	1 191 505		(SKL, 2014)
Servicebostad/år	283 343		(SCB & SKL, 2008)
Produktionsbortfall/år	625 630		(SCB, 2021b)
Övergångssannolikheter	Screening	Ingen Screening	Källa
Mild IF	0,97	0,00	(Sörensen, 2021; Geelhoed et al., 2005)
Måttlig IF	0,03	0,36	(Sörensen, 2021; Geelhoed et al., 2005; Pollitt et al., 1997)
Svår IF	0,00	0,64	(Sörensen, 2021; Geelhoed et al., 2005)
Föds med PKU	0,00005	0,00005	(Socialstyrelsen, 2020a)
Sensitivitet	1,00	-	(Pollitt et al., 1997; Sörensen et al., 2020)
Specificitet ¹⁰	0,999997	-	(Sörensen et al., 2020)
Hälsoeffekter	QALY-vikt		Källa
Mild IF	0,721		(Bessey et al., 2020)
Måttlig IF	0,503		(Bessey et al., 2020)
Svår IF	0,075		(Bessey et al., 2020)
Generell population <30	0,90		(Burström et al., 2001)
Generell population 30	0,88		(Burström et al., 2001)
Generell population 40	0,87		(Burström et al., 2001)
Generell population 50	0,85		(Burström et al., 2001)
Generell population 60	0,82		(Burström et al., 2001)
Generell population 70	0,78		(Burström et al., 2001)
Generell population 80+	0,69		(Burström et al., 2001)

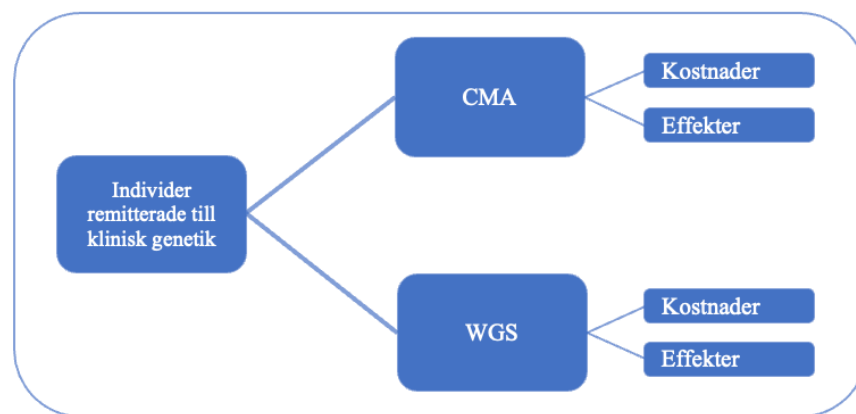
¹⁰ Beräkning av specificitet och sensitivitet redovisas i bilaga 1.3

4.1.5 Känslighetsanalys

Ett antal känslighetsanalyser genomförs för att undersöka i vilken utsträckning osäkerheter i modellens inputparametrar påverkar modellens slutresultat. Detta görs dels genom att variera diskonteringsräntan enligt TLVs (2017:1) rekommendationer, dels via att minska och öka prevalensen. Detta för att bland annat Lord et al. (1999) och Autti-Rämö et al. (2005) genom sina studier betonat vikten av prevalensen och dess påverkan på resultaten. Vidare undersöks hur vissa antaganden och kostnader kan påverka resultatet.

4.2 Fall två - WGS

För att utreda värdet av användningen av helgenomsekvensering (WGS) som ersättning för Chromosomal microarray (CMA) som förstalinjediagnostiskt test genomförs, likt föregående fall, en kostnadseffektivitetsanalys som jämför de två alternativen. Beslutsproblemet illustreras i figur 4:2. I detta fall finns relativt omfattande empiriska data tillgängliga när det gäller kostnader och analysen behöver inte i samma utsträckning förlitas på modellering som fall ett.



Figur 4:2. Illustration av utvärderingsproblemet (egen grafik)

Figur 4:2 visar att de individer som remitterats till klinisk genetik för en genetisk utredning kan utredas med två olika typer av huvudtest. Antingen utreds de med den nuvarande standardmetoden CMA, eller så utreds de med den nyare WGS-metoden. De båda metoderna medför olika kostnader och effekter. Denna kostnadseffektivitetsanalys fokuserar huvudsakligen på att modellera och analysera kostnaderna som uppkommer för respektive åtgärd. Effekterna mäts i andel diagnostiserade individer. Till skillnad från det samhällseliga beslutsfattarperspektiv som används

i fall ett används i fall två det mer avgränsade hälso- och sjukvårdsperspektivet då användningen av helgenomsekvensering är nyare och utredningen av alternativ WGS och CMA avser att ge en första avgränsad inblick i de kostnader och effekter som förekommer. Analysen utförs i Microsoft Excel och SPSS.

4.2.1 Dataunderlag

Underlaget i denna kostnadseffektivitetsanalys baseras på data från två källor. Den första datamängden utgörs av ett uttag ur VAL-databasen¹¹ för individer som remitterats till avdelningen för klinisk genetik under år 2015 och år 2017. VAL-uttaget innehåller data för dessa utvalda individer rörande perioden 2000-01-01 till 2019-12-31 och visar individernas vårdkonsumtion inom Region Stockholm. Uttaget är uppdelat på öppenvårds- respektive slutenvårdsbesök och visar bland annat identifikationsnummer för varje individ, ålder, kön, datum och kostnad för varje individs enskilda vårdtillfällen.

Den andra datamängden tillhandahålls av avdelningen för klinisk genetik och gäller samma individer som i VAL-uttaget. Även materialet från avdelningen för klinisk genetik är avidentifierat. Datamängden kompletterar VAL-uttaget med kostnader som uppkommer inom avdelningen då dessa kostnader ej är inkluderade i VAL-databasen. Materialet innehåller identifikationsnummer för varje individ (samma identifikationsnummer som används i VAL-uttaget), information om de genetiska test som utförts gällande en individ, datum, kostnader för dessa samt information om individen fått en molekyलगenetisk diagnos under utredningen. Avdelningen för klinisk genetik har ett stående etiskt godkännande att följa upp de genetiska analyser som utförs och den datahantering som sker i fall två omfattas av detta godkännande.

Alla kostnader i VAL-databasen inflationsjusteras till 2020 års prisnivå med stöd av landstingsprisindex (LPI). Indexversion *LPI exklusive läkemedelskostnader* används framför andra versioner av LPI då versionen är den enda som omfattar hela den tidsperiod som VAL-

¹¹ VAL-databasen är en sammansättning av ett flertal databaser som tillsammans skapar en översiktlig vårdkonsumtion över tid på individnivå inom Region Stockholm. Databasen är avidentifierad för att säkerställa anonymitet hos de berörda individerna (SAS institute inc, u.å.).

uttaget avser. I datamaterialet från klinisk genetik är alla kostnader angivna i 2020 års prisnivå och justeras ej.

4.2.2 Kort översikt över analysgången

Kostnadsanalysen utförs i tre steg. I steg ett sammanställs de kostnader som uppkommer från remissdatum till avdelningen för klinisk genetik och två år framåt för de båda alternativen (CMA respektive WGS). Resultatet redovisas som genomsnittlig kostnad per individ för respektive alternativ. Två år är den maximala tid som vi kan fastställa kostnadsutvecklingen för de båda alternativen på ett jämförbart sätt med det tillgängliga kostnadsunderlaget. Den fortsatta kostnadsutvecklingen för alternativ CMA och WGS efter de initiala två åren estimeras baserat på deras andelar av diagnostiserade respektive icke-diagnostiserade individer och den kostnadsutveckling dessa individer har. I kostnadsanalys steg två beräknas därför kostnadsutvecklingen för diagnostiserade och icke-diagnostiserade individer. I steg tre kombineras dessa kostnader med andelen diagnostiserade och icke-diagnostiserade individer som alternativ CMA och alternativ WGS genererar. Detta ger ett estimat på de kostnader som uppkommer för alternativ CMA och alternativ WGS under de efterföljande åren efter år två.

Efter kostnadsanalysens tre steg följer effektanalysen som analyserar andelen diagnostiserade individer som respektive alternativ genererar. Därefter sammanställs det slutgiltiga resultatet från kostnadseffektivitetsanalysen.

4.2.3 Kostnadsanalys steg ett – Med/utan WGS

I kostnadsanalys steg ett beräknas kostnaderna för alternativ CMA och alternativ WGS över de initiala två åren. Kostnaderna beräknas från och med varje individs remissdatum och två år framåt. Såväl kostnader från VAL-databasen som klinisk genetik inkluderas i analysen. För att utföra analysen skapas två grupper med strävan efter så hög jämförbarhet som möjligt:

- Kohort CMA består av de 418 individer som remitterats till klinisk genetik för genetisk utredning under 2015¹². Individerna i denna grupp fick alla CMA som första diagnostiskt test.
- Kohort WGS består av de första 89 individer som remitterats till klinisk genetik för genetisk utredning under 2017¹³. Denna grupp fick alla WGS som första genetiskt test, dock parallellt med sedvanlig CMA-utredning¹⁴. För att endast belasta kohort WGS med kostnader som uppkommer vid WGS exkluderas kostnaden för CMA-testet och i förekommande fall de efterföljande genetiska test som idag kan ersättas av ett WGS-test¹⁵. Bedömningen av vilka kostnader som bör skrivas ned görs i samråd med sjukhusgenetiker på avdelningen för klinisk genetik (Hammarsjö, 2021, Pettersson, 2021). Justeringen berör endast kostnader i datamaterialet från avdelningen för klinisk genetik gällande genetiska tester, uttaget från VAL-databasen justeras ej.

Datamängderna för respektive kohort och samtal med ansvariga på avdelningen för klinisk genetik ger stöd för kohorternas jämförbarhet. I tabell 4:2 ser vi balansen mellan grupperna gällande ålder vid remiss och kön. T-tester utförs för båda variablerna och resultaten från dessa uppvisar ingen

¹² Dessa 418 individer är alla som under 2015 remitterats till avdelningen inom regionen, de utom regionen finns ej med i VAL-databasen och är därför exkluderade från undersökningen.

¹³ Avdelningen utförde WGS parallellt med CMA för de första 100 som remitterats för genetisk utredning under 2017. Av de 11 som exkluderats har merparten exkluderats då de härrör utanför regionen och ej finns med i VAL-databasen samt ett fåtal individer för att de har en avvikande hög ålder och ej kan hållas anonyma.

¹⁴ Den parallella användningen skedde då WGS som metod ännu var under utvärdering på avdelningen. Metodutvärderingen visade att WGS fann alla molekyllärologiska diagnoser som CMA fann och ytterligare ett antal utöver dessa.

¹⁵ WGS bedöms ersätta CMA-testet och det ofta medföljande testet Fragilt X. Det bedöms även ersätta även det mer sällsynt förekommande uppföljningstestet helexomsekvensering. De diagnoser som genererats av WGS kontrollerades under 2017 i vissa fall med ytterligare tester, omfattningen av dessa extra kontroller bedöms idag kunna nedskrivas med 85%.

statistiskt signifikant skillnad. Vi uppfattar därför inga indikationer på att kohorterna skiljer sig åt på ett systematiskt sätt. För ytterligare beskrivning av variablerna se bilaga 2.1.

Tabell 4:2. Balanskontroll av kohorter

	Kohort CMA	Kohort WGS	p-värde
Antal	418	89	Ej applicerbart
Andel kvinnor	33,49%	37,08%	0,53
Medelålder vid remiss	5,1 år	4,8 år	0,54

Gällande förändringar över tid undersöks typen av individer som remitterats. Det finns en risk att patientbasen skiljer sig åt gällande underliggande sjukdom mellan kohort CMA och kohort WGS då dessa hämtas från olika år. Kohort WGS utgörs därtill endast av individer som remitterats under årets tre första månader medan kohort CMA utgörs av individer som remitterats under hela året. Lindstrand (2021) anger att frekvensen av de olika typer av individer som fått remiss har varit likartad under de år som data samlats in. Hon anger även att det inte förekommer någon skillnad i vilka individer som remitteras baserat på tid på året. Risken för bias på grund av skillnad i patienttyp över år eller remisstid på året antas därför vara liten.

Att kohort WGS endast utgörs av individer med remiss under årets tre första månader medför en risk för bias på grund av säsongsvariationer i vårdkonsumtionen. En analys av VAL-databasens kostnader indikerar att sådana variationer finns, se bilaga 2.1. För att säkerställa att dessa säsongsvariationer inte påverkar kostnadsammansättningen sätts därför uppföljningstiden för respektive kohort till helår.

4.2.4 Kostnadsanalys steg två

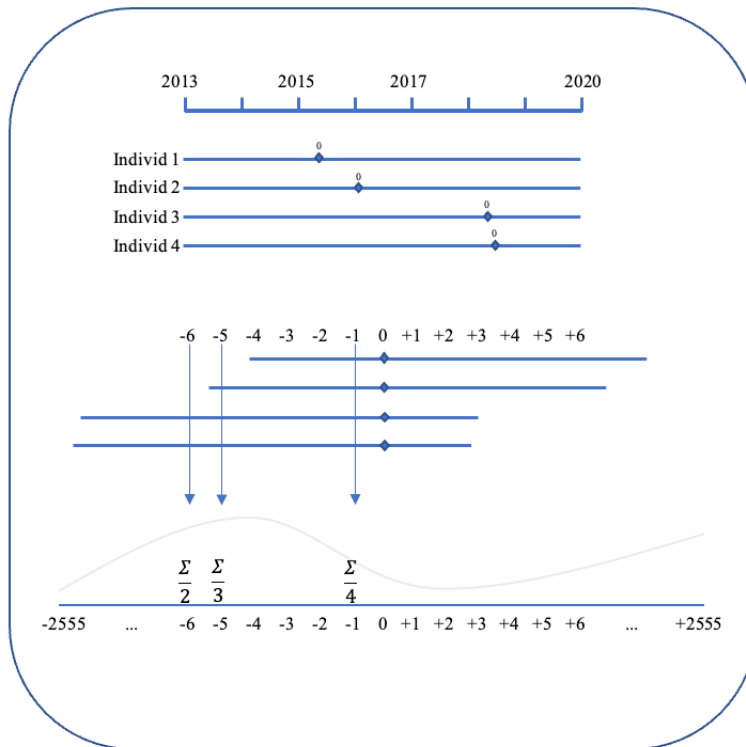
För att estimerar ytterligare kostnadsutveckling efter de två åren som undersöks i steg ett analyseras i steg två den kostnadsutveckling som sker för diagnostiserade respektive odiagnostiserade individer. Individerna i datamängden sorteras nu om i två nya kohorter, kohort Diagnos för de som fått diagnos och kohort Icke-diagnos för de som inte fått diagnos. Datamaterialet utgörs delvis av det datamaterial som använts i steg ett, vilket bestod av alla remitterade individer från 2015 och

de första 89 från år 2017¹⁶, men utökas till att även inkludera resterande remitterade individer från 2017. Tidsintervallet av datamängden som utnyttjas är även det mer omfattande än tidigare och omfattar 2013-01-01 till och med 2019-12-31. Individernas kostnader från såväl VAL-databasen som från klinisk genetik inkluderas i analysen.

Kohort Diagnos omfattar 201 individer, deras kostnader sorteras tidsmässigt i relation till före och efter det diagnosdatum som varje individ har angiven i datamängden från avdelningen för klinisk genetik. Kohort Icke-diagnos omfattar 651 individer. Det finns för denna kohort inget registrerat datum för fastställande om icke diagnos så det sista genetiska test som utförs i utredningen på avdelningen för klinisk genetik används som approximation för detta datum. Som stöd för denna approximation finns en analys av sambandet mellan diagnosdatum och sista testdatum för kohort Diagnos i bilaga 2.2. Analysen visar att det sista genetiska test som utförs på avdelningen för klinisk genetik väl sammanhänger med fastställandet av diagnos. Lindstrand (2021) anger vidare att kungörandet om icke diagnos sker på samma sätt som för de som fått diagnos men registreras ej i systemet.

Tidsintervallet av datamängden i kostnadsanalys steg två omfattar som nämnt 2013-01-01 till och med 2019-12-31. Individernas diagnosdatum (alternativt datum för sista genetiska test om diagnos ej finns) varierar inom denna tidsperiod och medför censurering av kostnader i analysen. Figur 4:3 och efterföljande text beskriver hur denna censur uppkommer och hur problemet hanteras i analysen.

¹⁶ Den kostnadsnedskrivning som gjordes för dessa 89 individer i kostnadsanalys steg ett består även i kostnadsanalys steg två.



Figur 4:3. Hantering av censurerade data i analys steg två (egen grafik)

Figur 4:3 redovisas uppifrån och ner och figuren visar hanteringen av individer i kohort Diagnos, motsvarande tillvägagångssätt gäller dock även för kohort Icke-diagnos. Då individerna i exemplet härstammar från kohort Diagnos har de alla ett tillfälle där de fått diagnos, om än vid olika tidpunkter. Denna tidpunkt markeras i figuren som en punkt med en nolla ovanför. När individernas kostnader sorteras på diagnosdatum får de olika långa tidsperioder av kostnadsdata före och efter diagnostillfället. I denna sortering blir diagnosdatum nollpunkt och dagar framåt i tiden benämns exempelvis dag +1 och dag +2 medan dagar innan diagnosdatum exempelvis benämns dag -1 och dag -2. För att generera den genomsnittliga kostnaden per individ och dag beräknas först de gemensamma kostnaderna för varje dag och dessa divideras sedan med antalet aktiva individer (icke censurerade individer). I figuren ser vi exempelvis att en summering (Σ) av kostnader för dag -1 berör insamlandet av kostnader från fyra aktiva individer (fyra linjer), summan divideras därför med fyra. Vid dag -5 deltar tre individer i insamlingen då kostnader för individ ett har censurerats, summan divideras därför med tre. Vid dag -6 deltar två individer i insamlingen då kostnader för individ ett och två har censurerats, summan divideras därför med två.

Dessa dividerade summor utgör sedan de datapunkter som skapar den slutgiltiga grafen över medelkostnader per individ och kostnadsdag¹⁷.

4.2.5 *Kostnadsanalys steg tre – Fortsatt kostnadsutveckling för alternativ CMA och WGS*

I kostnadsanalys steg tre estimeras de kostnader som uppstår för alternativ CMA och alternativ WGS för efterföljande år efter år två. Detta genomförs genom att kombinera resultaten från steg två med andelen diagnoser som alternativ CMA och alternativ WGS genererar¹⁸.

4.2.6 *Effektanalys*

I effektanalysen sammanställs först andelen diagnoser som alternativ CMA och alternativ WGS genererar över tid, sammanställningen görs utifrån dataunderlaget från avdelningen för klinisk genetik. En diskussion förs sedan kring de hälsoeffekter som uppstår i samband med utredningen. Även om individerna får en diagnos finns ingen medicinsk behandling att få. Det finns dock ett antal hälsogenererande aspekter som diskuteras i avsnittet, aspekterna har framkommit genom reflektioner och diskussioner med ansvariga på klinisk genetik (Hammarsjö, 2021; Lindstrand, 2021; Pettersson, 2021; Soller Johansson, 2021). Det förs även en diskussion vilka effekter som bör ingå om analysen utförs inom ett sjukvårdsperspektiv alternativt ett samhällsligt perspektiv.

4.2.7 *Känslighetsanalys*

I samband med redovisningen av kostnadseffektivitetsanalysens slutresultat analyseras detta med en probabilistisk känslighetsanalys. I denna analys används medelvärden och standardfel för de kostnadsskillnader som uppkommit i kostnadsanalys steg ett och två. Med stöd av dessa indata generas ett antal iterationer av möjliga alternativa slutresultat och visar på omfattningen av osäkerhet i det faktiska slutresultatet. Hälsoeffekterna för alternativ WGS och CMA analyseras ej på motsvarande sätt då den faktiska QALY-mängden bakomliggande diagnos ej är känd.

¹⁷ Den teoretiska maximala tid en individ kan ha före eller efter sitt diagnosdatum motsvarar tidsintervallets hela längd, intervallet utgörs av 2555 dagar och detta anges därför som ändpunkter i figuren.

¹⁸ Andelen diagnoser redovisas endast kortfattat, en utförlig redovisning gällande andelen diagnoser görs i effektanalysavsnittet.

4.3 Metodkritik

I fall ett är det viktigt att beakta osäkerheterna kring alternativ Icke-screening. I dagsläget så screenas alla nyfödda i Sverige och det faktiska utfallet vid Icke-screening och vårdbehovet kan därför inte fastslås. Sannolikheterna avseende naturalförloppet är därför hämtade från tidigare studier. Likaså är individers behov av kommunal omsorg en osäker variabel och antaganden har hämtats från tidigare studie (Barden et al., 1984). Vad gäller vårdbehovet har liknande kostnadsnivåer återkommit i andra studier, exempelvis Ericson et al. (2015).

I fall två är det viktigt att nämna VAL-databasens uppbyggnad. Även om VAL-databasen ger ett sällsynt vältäckande underlag över individers sjukvårdskostnader är det samtidigt inte en komplett översikt. Det går även att diskutera valet av kostnadsvariabel som använts. I detta uttag användes variabeln totalkostnad som kostnadsvariabel då det var denna som genomgående fanns tillgänglig i materialet, men vid en beställning av ett VAL-uttag finns ytterligare kostnadsvariabler att tillgå. Fall två utgår även ifrån att kohort CMA och kohort WGS består av samma typer av individer så att endast typen av test skiljer dem åt. En serie kontroller utförs för att undersöka detta påstående. Det är dock viktigt att påpeka att dessa kontroller inte medför någon garanti för att så är fallet, det är inte möjligt att uppnå utan en randomiserad studie.

5 Resultat

I kapitlet presenteras resultatet för fall ett inklusive en känslighetsanalys av fallets resultat samt en summering. Efter detta presenteras resultatet för fall två, i detta fall presenteras känslighetsanalysen inte separat utan som en del av den slutliga sammanställningen.

5.1 Resultat fall ett - PKU

5.1.1 Grundscenario

I tabell 5:1 redovisas resultaten från fall ett med PKU-screening. Diagnostikkostnaden som uppstår vid Screening är 47 561 211 kr för en kohort av 100 000 nyfödda. Kostnaden för att diagnostisera individer med PKU vid alternativ Icke-screening är totalt 347 792 kr för en kohort av 100 000 nyfödda, diagnostikkostnaden som uppstår vid Icke-screening kommer från de fem individer som föds med PKU. Inom hälso- och sjukvården uppstår även en kostnad för behandlingar vilket

redovisas i tabellen nedan. Resultatet visar att Screening kostar 48 516 940 kr mer än Icke-screening över ett livstidsperspektiv. Orsaken till att kostnaden är större beror på att behandlingen både startar tidigare och fortsätter längre för individer i alternativ Screening jämfört med Icke-screening. Då dessa behandlade individer inte utvecklar en svår IF utan de flesta hamnar i hälsotillståndet mild IF och därmed lever längre så fortsätter kostbehandlingen i fler år¹⁹.

Tabell 5:1. Grundskenario för en kohort av 100 000 nyfödda. Kostnad uttryckt i kr.

	Screening	Icke-screening	Skillnad
Hälso- och sjukvårdskostnader			
Diagnostik	47 561 211	347 792	47 213 419
Kostbehandling	8 490 901	7 187 381	1 303 520
<i>Kostnad hälso- och sjukvård</i>	56 052 114	7 535 173	48 516 940
Kommunala omsorgskostnader			
Svår IF	-	82 147 203	- 82 147 203
Måttlig IF	1 795 121	21 541 460	-19 746 339
<i>Kostnad kommunalomsorg</i>	1 795 121	103 688 663	-101 893 542
<i>Totalkostnad hälso- och sjukvård samt kommunala kostnader</i>	57 847 235	111 223 838	-53 376 602
Övriga kostnader			
Produktionsförluster	809 689	29 795 254	-28 985 565
Utfall (antal individer)			
Mild IF	4,85	0,00	
Måttlig IF	0,15	1,80	
Svår IF	0,00	3,20	
QALY (antal QALYs)			
Mild IF	103	0,00	
Måttlig IF	2,12	25,40	
Svår IF	0,0	5,91	
Genomsnittsindivid	2 708 071	2 708 071	
<i>Totalsumma</i>	2 708 175	2 708 102	73

De kommunala omsorgskostnaderna presenteras också i tabell 5:1, Icke-screening kostar 101 893 542 kr mer, avseende ett livstidsperspektiv. Detta är en effekt av att fler individer får en svår eller måttlig intellektuell funktionsnedsättning vid alternativ Icke-screening och då uppstår en större

¹⁹ Se bilaga 1.2 Mortalitetsrisk och överlevnadssannolikheter för svår och mild IF

kostnad eftersom fler resurser krävs vid detta tillstånd, exempelvis vårdboende för dygnets alla timmar. Resultatet visar att PKU-screeningen innebär en kostnadsbesparing för samhället (hälso- och sjukvården inklusive den kommunala omsorgen) med 53 367 602 kr, för varje kohort av 100 000 barn.

I tabell 5:1 presenteras antalet QALYs för varje hälsotillstånd och för respektive alternativ. Hälsotillstånden genererar olika antal QALYs och detta beror på att det befinner sig varierande antal individer i respektive hälsotillstånd. I tabell 5:1 redovisas att Screening, mild IF, genererar 103 QALYs men att Icke-screening, mild IF, inte genererar några QALYs. Detta utfall uppstår på grund av att behandlingen startar tidigare för Screening och sjukvården hinner därför mildra symptomen hos individer med PKU. Vid Icke-screening påbörjas behandlingen inte tillräckligt tidigt för att mildra symptomen och antal QALYs blir noll på grund av att inga individer befinner sig i det hälsotillståndet. Screening måttlig IF genererar 2,12 QALYs och Icke-screening måttlig IF genererar 25,40 QALYs, vilket beror på att fler individer befinner sig i hälsotillståndet måttlig IF vid Icke-screening jämfört med Screening, följande logik gäller även för svår IF. Totalt sett genererar Screening 73 fler QALYs i jämförelse med Icke-screening.

Av de individer som utvecklar en svår eller måttlig intellektuell funktionsnedsättning uppstår ett produktionsbortfall, vilket redovisas i tabell 5:1. Fler individer hamnar i hälsotillståndet svår IF respektive måttlig IF vid Icke-screening och därför är produktionsbortfallet större vid detta alternativ.

5.1.2 ICER- kostnadseffektivitet

I tabell 5:2 redovisas tre kostnadseffektivitetskvoter. Då vi i fall ett har ett samhällsperspektiv tydliggör ICER2 och ICER3 att Screening leder till fler antal QALYs till en lägre kostnad, vilket innebär att PKU-screeningen är det dominanta alternativet.

Tabell 5:2. ICER

	Δ Kostnad	Δ QALY	ICER
Hälso- och sjukvårdskostnader (ICER1)	48 516 940	73	661 295
Hälso- och sjukvård + kommunalomsorg (ICER2)	-53 376 602	73	-727 533
Hälso- och sjukvård + kommunalomsorg + produktionsbortfall (ICER3)	-82 362 167	73	-1 122 612

5.1.3 Känslighetsanalys

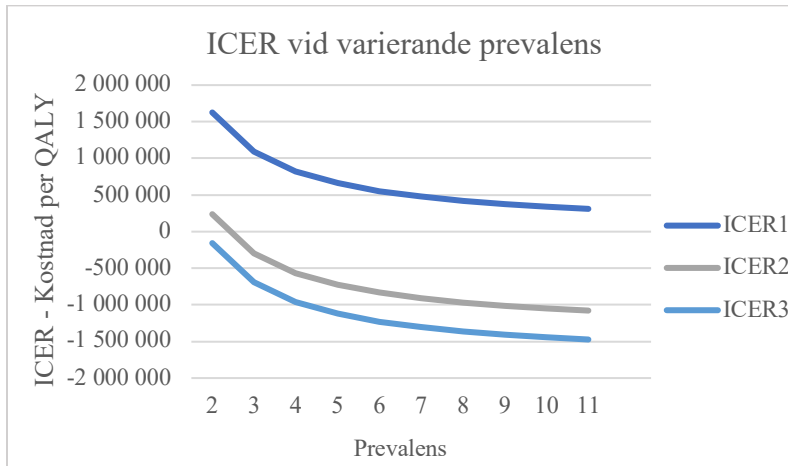
I tabell 5:3 presenteras resultatet av en känslighetsanalys med olika diskonteringsräntor²⁰. När diskonteringsräntan är noll för både kostnader och QALYs är ICER lägre än när diskonteringsräntan är fem procent. Vad gäller hälso- och sjukvården indikerar resultatet i tabell 5:3 att Screening genererar fler antal QALYs till en högre kostnad. Däremot när kommunala omsorgskostnaden och produktionsbortfallet är inkluderat innebär alternativ Screening fler antal QALYs fast till en lägre kostnad. Dessa punkter befinner sig således i nedre högra hörnet i kostnadseffektivitetsplanet, se figur 5:4. Följaktligen innebär den negativa ICER att alternativ Screening är dominant.

²⁰ Detaljerad tabell redovisas i bilaga 1.4

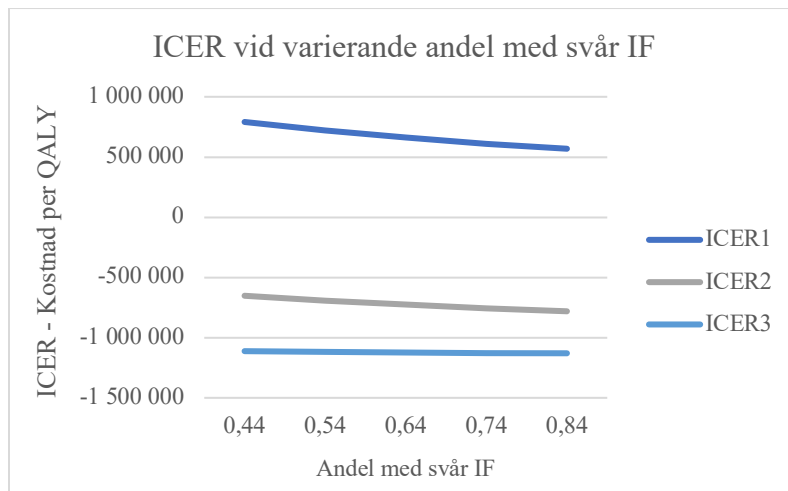
Tabell 5:3. Diskontering. Tabellen visar tre olika kostnadseffektivitetskvoter vid noll och fem procents diskonteringsränta. ICER1 är hälso- och sjukvårdskvoten. ICER2 är hälso- och sjukvårds + kommunal omsorgskvoten. ICER3 är Hälso- och sjukvård + kommunal omsorgskvoten + produktionsbortfall.

	Δ Kostnad	Δ QALY	ICER
Noll procent			
ICER1	51 288 870	178	287 775
ICER2	-176 579 934	178	-990 765
ICER3	-265 466 158	178	-1 489 493
Fem procent			
ICER1	48 020 270	49	972 373
ICER2	-20 744 619	49	-420 062
ICER3	-35 694 169	49	-722 779
Fem procent för kostnader och noll procent för QALYs			
ICER1	48 020 270	178	269 435
ICER2	-20 744 619	178	-116 395
ICER3	-35 694 169	178	-200 275

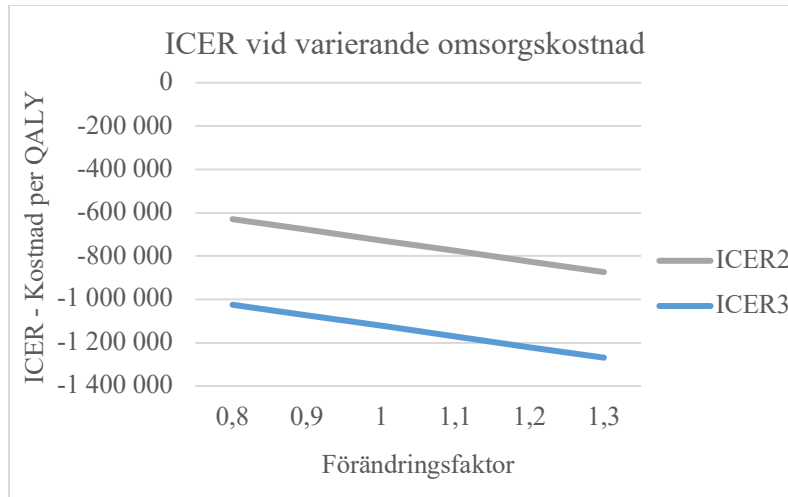
Figur 5:1 åskådliggör hur prevalensen påverkar resultatet och vi ser att en lägre prevalens leder till en högre ICER. Detta innebär att prevalensen har en stor påverkan på om Screening-alternativet är kostnadseffektivt. Vidare ser vi i figur 5:2 hur andelen med svår IF, vid Icke-screening, påverkar resultatet. Resultaten av att variera kostnadsparametern för kommunal omsorg visas i figur 5:3. Känslighetsanalysen indikerar att oberoende av variation av andel med svår IF och variation av omsorgskostnaderna så förblir ICER2 och ICER3, kostnadseffektiva, i den betydelse att Screening genererar fler QALYs till en lägre kostnad än jämförelsealternativet Icke-screening.



Figur 5:1. ICER vid varierende prevalens. ICER1 är hälso- och sjukvårdskvoten. ICER2 är hälso- och sjukvårds + kommunal omsorgskvoten. ICER3 är Hälso- och sjukvård + kommunal omsorgskvoten + produktionsbortfall. Skalan på X-axeln visar antal barn med PKU per 100 000 nyfödda. Där fem barn per 100 000 används i grundscenariot.



Figur 5:2 ICER vid varierende andel med svår intellektuell funktionsnedsättning. ICER1 är hälso- och sjukvårdskvoten. ICER2 är hälso- och sjukvårds + kommunal omsorgskvoten. ICER3 är Hälso- och sjukvård + kommunal omsorgskvoten + produktionsbortfall. Skalan på x-axeln innebär variation av andelen med svår IF och 0,64 används i grundscenariot.

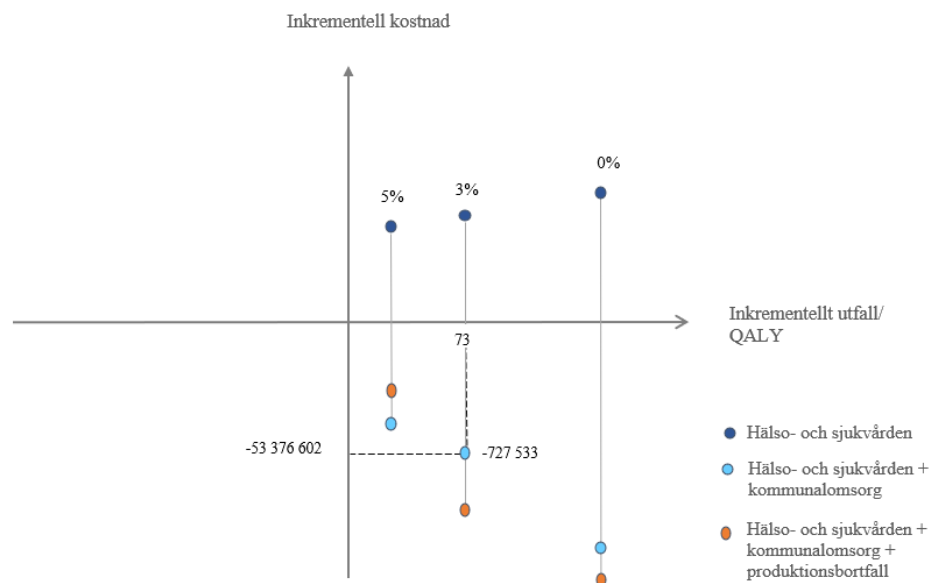


Figur 5.3. ICER vid varierende omsorgskostnader. ICER2 är hälso- och sjukvårds + kommunal omsorgskostkvoten. ICER3 är hälso- och sjukvård + kommunal omsorgskvoten + produktionsbortfall. Förändringsfaktorn på x-axeln innebär att kostnaderna har varierats genom att minskat/ökat med 20 och 10 procent. Siffran ett indikerar grundscenariot.

5.1.4 Summering av resultat fall ett

Resultatet tillsammans med känslighetsanalysen visar att alternativ Screening genererar fler antal QALYs till en lägre kostnad i jämförelse med Icke-screening. Med alternativ Screening erhålls mellan 49-178 fler QALYs beroende på diskonteringsränta. Vi kan fastställa att hälso- och sjukvårdskostnaderna är större vid alternativ Screening samtidigt som det uppstår en större kostnad inom den kommunala omsorgen vid Icke-screening. Totalt sett, vad gäller hälso- och sjukvården samt kommunala omsorgen, innebär PKU-screeningen en besparing för samhället med 53 376 602 kr samtidigt som antal QALYs ökar med 73 enheter. Detta för en kohort med 100 000 individer över ett livstidsperspektiv. Detta perspektiv presenteras som slutresultat då det har enklast tolkning av alternativkostnaden.

De flesta kostnadseffektivitetskvoterna ligger i nedre högra hörnet i kostnadseffektivitetsplanet, detta då Screening medför fler QALYs till en lägre kostnad. Figur 5:4 åskådliggör de olika kostnadseffektivitetskvoterna, grundscenariot visas av mittersta linjen och är diskonterat med tre procent. Alla kvoter som inkluderar den kommunala omsorgen är negativa, vilket kommer av att PKU-screeningen är det dominanta alternativet.



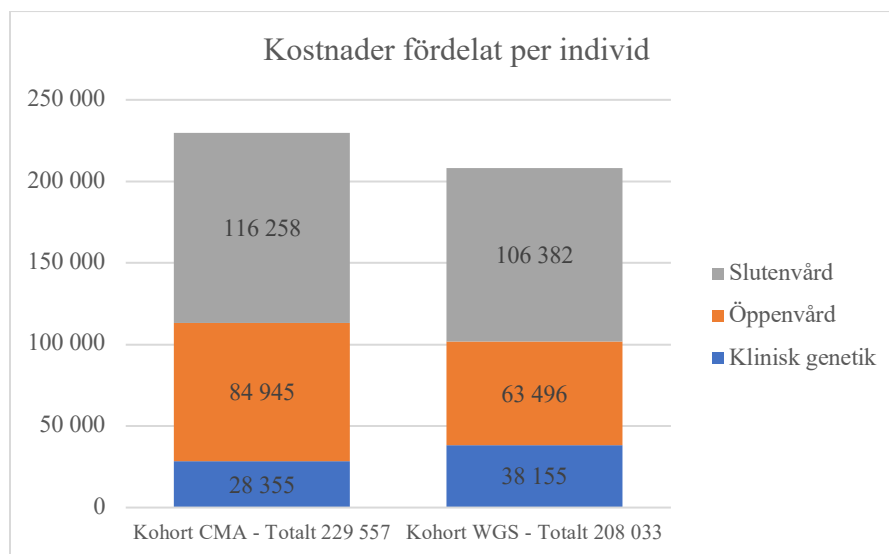
Figur 5:4. Resultat presenterat i kostnadseffektivitetsplanet. Linjerna mellan de olika prickarna betyder att kostnader och QALYs är diskonterade med antingen 5, 3 eller 0 procent.

Det är viktigt att beakta vissa osäkra parametrar. Exempelvis har det antagits att 64 procent får en svår intellektuell funktionsnedsättning och 36 procent en måttlig intellektuell funktionsnedsättning till följd av PKU vid Icke-screening. Dock illustrerar känslighetsanalysen att varken en ökning eller minskning av andel med svår IF förändrar resultatet betydande. Även vid variation av omsorgskostnaderna så fortsätter kostnaden per QALY att vara negativ och innebär således en kostnadsbesparing. Däremot indikerar resultatet från känslighetsanalysen att prevalensen är en viktig parameter. När färre barn föds med PKU blir kostnaden per QALY (ICER) större. Vid beslut måste därför prevalensen beaktas extra noggrant, då resultatet i figur 5:1 indikerar att PKU-screeningens lönsamhet minskar om färre barn föds med PKU. Likaså ökar kostnadsbesparingen om det sker en ökning i antal barn som föds med PKU.

5.2 Resultat fall två - WGS

5.2.1 Kostnadsanalys steg ett

I detta steg redovisas resultaten av jämförelsen mellan de kostnader som uppkommer för kohort CMA och kohort WGS från remissdatum till klinisk genetik och två år framåt för varje individ. Det huvudsakliga resultatet följer i figur 5:5 nedan.



Figur 5:5. Kostnader (kr) fördelat per individ för respektive kohort.

Vi kan i figur 5:5 se att kohort WGS har en lägre genomsnittlig kostnad per individ. I analysen blir skillnaden i genomsnittlig total kostnad per individ 21 524 kr för de inledande två åren efter remiss till klinisk genetik för genetisk utredning. De genomsnittliga kostnaderna som uppstår inom avdelningen för klinisk genetik ökar med 9 800 kr per individ. De genomsnittliga kostnaderna rörande öppenvård och slutenvård sjunker båda och då med 21 449 kr respektive 9 875 kr per individ. De redovisade kostnaderna för respektive kohort används i kostnadseffektivitetsanalysen för de initiala två åren.

För att undersöka resultatets statistiska signifikans och variation utförs flera statistiska tester och en regression. Resultaten återges här kortfattat, men presenteras i sin helhet i bilaga 2.3. Fyra t-test utförs för att undersöka skillnaden i sammanslagna kostnader samt kostnadsskillnader fördelat på delkostnader, se tabell 5:4 nedan.

Tabell 5:4. Kostnadsdifferenser (kr) och p-värden

Indelning av kostnader	Differens WGS-CMA	p-värde (H ₀ = 0)
Slutenvård per individ	- 9 875	0,83
Öppenvård per individ	- 21 449	0,006
Klinisk genetik per individ	9 800	< 0,001
Total kostnad per individ	- 21 524	0,64

T-testet för genomsnittlig skillnad i total kostnad per individ visar att skillnaden -21 524 kr ej är statistiskt signifikant skild från noll, med 95% KI [-112 636;69 588]²¹. Medelvärde och standardfel från detta t-test används i den probabilistiska känslighetsanalysen i slutresultatet för fall två. Bland delkostnaderna uppstår en statistiskt signifikant skillnad från noll gällande kostnader inom öppenvården och avdelningen för klinisk genetik. En förklaring till att genomsnittskostnaden inom slutenvården ej är statistisk signifikant skild från noll kan vara att denna typ av kostnadsposter dels förekommer mer sällan än exempelvis öppenvårdskostnader, dels uppvisar en större variation i kostnadsstorleken än övriga kategorier. Slutenvårdens kostnader innefattar exempelvis kostnader för operationer vilka kan generera höga och avvikande kostnadstillfällen.

I skapandet av kohort CMA och kohort WGS undersöktes balansen mellan grupperna gällande kön och åldersskillnader. En regression utförs med kontroller för dessa variabler, detta för att undersöka deras påverkan på den genomsnittliga kostnadsskillnaden.

Tabell 5:5. Regressionsresultat, genomsnittskostnad per individ är beroende variabel

	Koefficienter	Standardfel	t-kvot	p-värde	Nedre 95%	Övre 95%
Konstant	421 250	44 666	9,4311	1,4903E-19	333 495	509 005
Kohort WGS	- 32 431	65 213	-0,4973	0,61918874	- 160 556	95 693
Ålder vid remiss	- 37 862	6 043	-6,2655	7,9904E-10	- 49 735	- 25 990
Kön (M=0)	- 1 411	52 311	-0,0270	0,97849238	- 104 186	101 365

I tabell 5:5 ser vi att en kontroll för ålder vid remiss och kön förstärker den genomsnittliga skillnaden mellan de båda grupperna. Den genomsnittliga kostnadsskillnaden per individ mellan kohort WGS och kohort CMA ökar från tidigare skillnad -21 524 kr till -32 431 kr. Skillnaden är

²¹ Se bilaga 2.3

ej statistiskt signifikant skild från noll ($p = 0,49$). Kohort WGS bibehåller alltså sin lägre genomsnittliga kostnad per individ även vid kontroll för dessa variabler i en regression. Resultatet visar även att ålder vid remiss till avdelningen för klinisk genetik är en viktig variabel att ta hänsyn till. Betavärdet för ålder vid remiss visar, allt annat lika, att genomsnittskostnaderna för en individ minskar med 37 860 kr om individen är ytterligare ett år äldre. Betavärdet är statistiskt signifikant skild från noll ($p < 0,001$). Resultatet visar ytterligare att variabeln för kön inte påverkar den genomsnittliga kostnadsskillnaden nämnvärt. Betavärdet för kön är i sig både litet och ej statistiskt signifikant skilt från noll ($p = 0,97$). Kön tycks alltså inte vara en viktig variabel i sammanhanget.

Ytterligare ett test utförs för att undersöka eventuella skillnader mellan de två kohorterna. Som redovisat i figur 5:5 är genomsnittskostnaderna per individ i undersökningen högre för kohort CMA än kohort WGS. Kohort CMA innehåller remitterande individer från år 2015 medan kohort WGS innehåller remitterade individer från år 2017. En ytterligare kontroll är därför att undersöka kostnaderna för kohort CMA under år 2014 med kostnaderna för kohort WGS under år 2016, dessa bör vara likartade om kohorterna är jämförbara.

Tabell 5:6. Genomsnittskostnader per individ (kr) år 2014 och år 2016

	Kohort CMA under år 2014	Kohort WGS under år 2016
Klinisk genetik	297	212
Öppenvård	21 994	24 603
Slutenvård	11 147	12 942
Totalt	33 437	37 757

I tabell 5:6 visas de genomsnittliga kostnaderna per individ ett år före respektive kohorts remissår. Jämförelsen visar på mindre skillnader där kohort WGS visar något högre genomsnittliga kostnader per individ. Resultatet i tabell 5:6 indikerar enligt oss att den lägre genomsnittliga kostnad per individ, som framkommer för kohort WGS i figur 5:5, ej beror på en sjunkande pristrend inom hälso- och sjukvården.

Utöver den kostnadsanalys som redovisats hittills finns ytterligare variabler som kan vara intressanta i sammanhanget, se tabell 5:7 nedan.

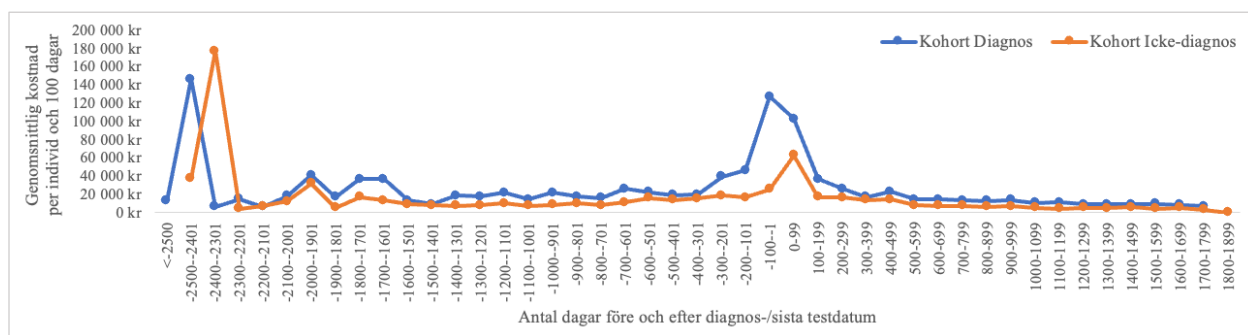
Tabell 5:7. Övriga variabler

	Kohort CMA	Kohort WGS
Antal vård dagar	8	13
Andel akut vård (%)	3,69	3,18

Tabell 5:7 åskådliggör att antalet vård dagar skiljer mellan kohorterna. Variabeln vård dagar visar hur många dagar en individ i genomsnitt har varit inlagd på sjukhus (slutenvård) under de initiala två åren efter remiss. Trots att kohort WGS i genomsnitt spenderar längre tid inom slutenvården har det inte resulterat i högre kostnader. Andelen akutsjukvård är 0,51 procentenheter lägre för kohort WGS. Enligt Soller Johansson (2021) är akutsjukvården ofta dyrare än icke akut vård och kan därför vara en kostnadsdrivare i sammanhanget. Den lägre nivån av akutsjukvård kan alltså vara en bidragande faktor till den lägre genomsnittskostnaden per individ för kohort WGS.

5.2.2 Kostnadsanalys steg två

I steg två redovisas resultaten från undersökningen av diagnostiserade/icke diagnostiserade individer. Omfattningen av individer är nu större och tidsintervallet för datainsamling likaså. Individerna delas in i kohort Diagnos och kohort Icke-diagnos. Resultatet av denna undersökning används för att estimerar fortsättningen på kostnadsutvecklingen för alternativ CMA och alternativ WGS för efterföljande år efter år två.



Figur 5:6. Genomsnittlig kostnad per individ och dag före och efter diagnos-/sista testdatum

I figur 5:6 är individer i kohort Diagnos sorterade med diagnosdatum som dag noll och kohort Icke-diagnos med sista genetiska testdatum som dag noll. Vi kan i figuren se att med undantag för de initiala höga genomsnittskostnaderna längst till vänster sker en relativt jämn genomsnittlig

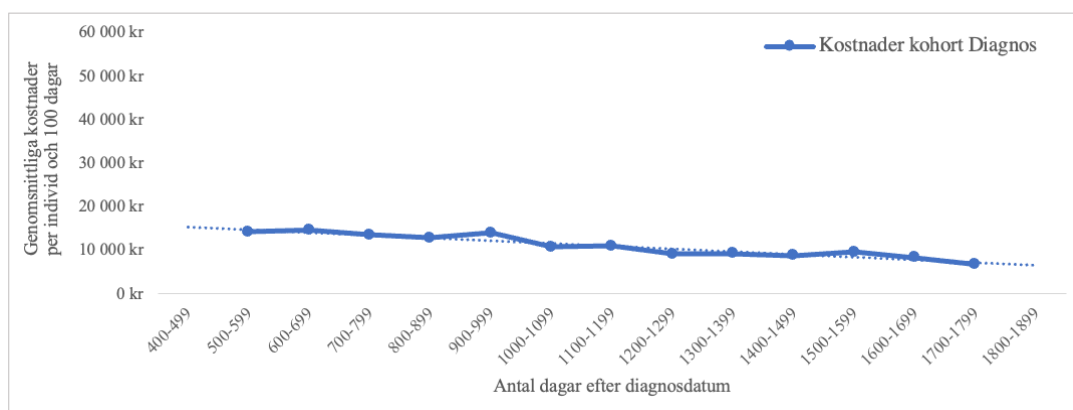
kostnadsutveckling fram till området i mitten av figuren, ett område som sammanfaller med tiden för genetisk utredning. Vid denna utredningsperiod ökar kostnaderna för både kohort Diagnos och kohort Icke-diagnos. Efter dag noll, när meddelande om diagnos eller icke diagnos givits, faller sedan kostnaderna kraftigt och den genomsnittliga kostnadsutvecklingen är sedan avtagande för båda kohorterna.

Som nämnt i metodavsnittet genereras kostnadspunkterna i grafen av en summering av de sammanlagda kostnaderna för respektive kohort inom respektive dag (här grupperat om hundra dagar), detta divideras sedan med antalet aktiva kostnadsgenererande individer för den dagen. Antalet aktiva individer är som flest vid dag noll, 201 individer för kohort Diagnos och 651 individer för kohort Icke-diagnos, och avtar sedan i antal ju längre från nollpunkten vi befinner oss i figuren. För en fördelning av antalet aktiva individer över tid se bilaga 2.3.

Med detta i åtanke finns ett par aspekter kring dessa grafer som är värda att belysas mer utförligt. Den stora variationen som förekommer längst till vänster i figuren (dag -2300 till -2500) är av mindre vikt då censureringen där är stor och endast ett fåtal individer är aktiva. Enskilda stora och sällsynta händelser får då stort genomslag i det dagliga medelvärdet och anses av oss ej representativt för utvecklingen hos gruppen. Vi ser också att kostnaderna ökar markant kring dag noll för båda kohorterna och vi tolkar detta som en tidsperiod som berör medicinska utredningar av olika slag. Kostnadsökningen i detta område drivs dels av kostnader som uppkommer vid avdelningen för klinisk genetik men huvudsakligen av kostnadsökningar inom slutenvården.

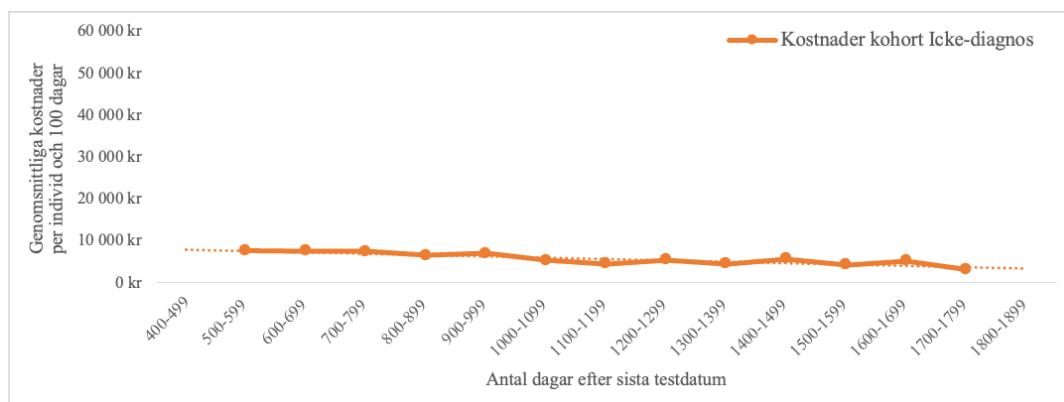
Ur figur 5:6 hämtas lämpliga utsnitt som visar den kostnadstrend respektive kohort har efter två år från remiss. Samma intervallgränser används för båda kohorterna. Intervallstarten sätts vid dag +500 som är en dag som väl motsvarar slutet på den kostnadsinsamling som skett i kostnadsanalys steg ett²². Intervallslutet sätts till dag +1799, vilket är den sista dag som såväl kohort Diagnos som kohort Icke-diagnos fortfarande har aktiva individer, efter denna dag är alla individer censurerade i respektive kohort.

²² Kostnadsanalys steg ett genererade kostnader för alternativ CMA och alternativ WGS som uppkommer från tiden för remiss till klinisk genetik och två år framåt (730 dagar). I genomsnitt är tiden till diagnos för diagnostiserade 267 dagar, vilket medför att kostnadsinsamlingen efter diagnos i genomsnitt sker i 463 dagar efter detta ($730 - 267 = 463$). I kostnadsanalys steg två väljs därför startpunkten för trendutsnittet till dag +500.



Figur 5:7. Kohort Diagnos – Genomsnittliga kostnader efter år två

I figur 5:7 visas ett utsnitt²³ motsvarande tidsperioden efter år två för kohort Diagnos. De kostnader som uppstår för en individ i kohort Diagnos tiden efter år två motsvaras av arean under trendlinjen och uppgår till 124 232 kr från år tre till fem²⁴.



Figur 5:8. Kohort Icke-diagnos – Genomsnittliga kostnader efter år två

I figur 5:8 visas ett utsnitt²⁵ motsvarande tidsperioden efter år två för kohort Icke-diagnos. De kostnader som uppstår för en individ i kohort Icke-diagnos tiden efter år två motsvaras av arean under trendlinjen och uppgår till 65 061 kr för år tre till fem. Resultaten från kostnadsanalys steg två sammanfattas i tabellen nedan.

²³ Grafen är ett utsnitt av kohort Diagnos i figur 5:6

²⁴ Fem år är det högsta antal helår som intervallet i utsnittet tillåter.

²⁵ Grafen är ett utsnitt av kohort Icke-diagnos i figur 5:6

Tabell 5:8. Kostnader per individ (kr), tre år efter utredningsavslut

	Diagnostiserad individ	Icke diagnostiserad individ
Genomsnittlig kostnad per individ år 3-5 efter remiss	124 232	65 061

Tabell 5:8 visar de sammanlagda kostnaderna per individ för kohort Diagnos och kohort Icke-diagnos år för år tre till fem efter remissdatum. Dessa värden används för att skatta den fortsatta kostnadsutvecklingen för alternativ CMA och alternativ WGS i kostnadsanalys steg tre.

5.2.3 Kostnadsanalys steg tre

För att skatta den fortsatta kostnadsutvecklingen för alternativ CMA och alternativ WGS år tre till fem kombineras resultatet från kostnadsanalys steg två med andelen diagnoser som respektive alternativ genererar.

Tabell 5:9. Kostnader per genomsnittlig individ, år tre till fem efter remiss

	Genomsnittlig individ i alternativ CMA			Genomsnittlig individ i alternativ WGS	
	Kostnad år 3 - 5	Andel*	Andel x Kostnad år 3 - 5	Andel*	Andel x Kostnad år 3 - 5
Diagnos	124 232 kr	20,8%	25 840 kr	30,3%	37 642 kr
Icke-diagnos	65 061 kr	79,2%	51 528 kr	69,7%	45 348 kr
			77 369 kr		82 990 kr

*Ytterligare information om framtagningen av dessa andelar återfinns i nästföljande avsnitt.

I tabell 5:9 multipliceras andelen diagnostiserade/icke diagnostiserade individer²⁶ med den genomsnittliga kostnaden för år tre till fem för respektive typ²⁷. Detta genererar den skattade kostnaden för alternativ CMA respektive alternativ WGS år tre till fem.

5.2.4 Effektanalys

Andelen diagnoser för alternativ CMA och WGS finns tillgänglig i form av den andel diagnoser som kohort CMA och kohort WGS uppvisar i datamaterialet från avdelningen för klinisk genetik. Denna datamängd sträcker sig något längre än uttaget från VAL-databasen så det är även möjligt

²⁶ Se tabell 5:10

²⁷ Se tabell 5:8

att utöka dessa resultat till att på ett jämförbart sätt omfatta diagnoser som uppkommer under år tre efter remiss för respektive kohort. Resultatet redovisas kumulativt i tabell 5:10 nedan.

Tabell 5:10. Andel diagnosticerade individer

Andel diagnosticerade	Alternativ CMA	Alternativ WGS	p-värde ($H_0 = 0$)
Från remissdatum och två år framåt	20,1%	24,7%	0,15
Från remissdatum och tre år framåt	20,8%	30,3%	0,074

I tabell 5:10 ser vi att tiden från remiss till avdelningen för klinisk genetik för genetisk utredning och två år framåt resulterar i en molekylärgenetisk diagnosandel som är 20,1% för alternativ CMA och 24,7% för alternativ WGS. Alternativ WGS genererar alltså 4,6 procentenheter högre diagnosmängd än referensalternativet och under år tre ökar denna skillnad till 9,5 procentenheter. Efter år tre antas andelen diagnostiserade endast påverkas litet då mängden funna diagnoser avtar över tid, se bilaga 2.3. I bilagan återfinns även ytterligare information om de t-tester som utförts, dessa visar att skillnaden i diagnoser ej är statistiskt signifikant skild från noll.

I denna kostnadseffektivitetsanalys används andelen diagnoser som mått på den positiva effekt som respektive alternativ genererar. Vilken hälsoeffekt har då en diagnos? Det finns ingen medicinsk behandling för de sällsynta sjukdomar som den genetiska utredningen avser upptäcka men det uppstår ändå positiva hälsoeffekter till följd av en diagnos. I ett första led medför en diagnos att ytterligare icke-genetiska utredningar kan avslutas. Denna effekt fångas delvis upp som minskade kostnader i kostnadsanalysen men det finns även en sida av detta som innebär att individen och närstående får ökat psykiskt välmående av att inte längre befinna sig i en utredningsprocess. Individen och dess närstående behöver inte längre lägga tid och energi på kontakter med sjukvården. En diagnos medför även att såväl den utredda individen som dess närstående får en förklaring till och kunskaper kring patientens tillstånd vilket kan leda till ökat välmående för individen och närstående. De ytterligare kunskaperna kring tillståndet kan även möjliggöra hälsoeffekter indirekt genom att ytterligare sjukdomstillstånd lättare kan upptäckas och åtgärdas. Detta via de kunskaper som finns om det specifika diagnostiska tillståndet. Förståelsen ökar också från samhället då individen lättare får tillgång till stödresurser vid behov, exempelvis i form av undervisningsstöd eller stöd för familjen i hemmet, något som möjligen påverkar livskvaliteten positivt för individen och dess närstående.

Vilka av dessa effekter som bör inkluderas som hälsoeffekter inom ett hälso- och sjukvårdsperspektiv är öppet för diskussion (Drummond et al., 2015). Individens egna psykiska välmående bör beaktas, det ingår i vanligt förekommande enkäter gällande skattning av patienters QALY-vikter²⁸ (ibid.). Huruvida även närståendes psykiska välmående och eller individens och närståendes produktionsbortfall ska beaktas ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv är mindre självklart, vi anser att detta istället bör hänvisas till en utredning som sker ur ett samhällsperspektiv.

5.2.5 Slutresultat och känslighetsanalys fall två

I tabell 5:11 visas sammanställningen av kostnaderna och effekterna för referensalternativ CMA och utredningsalternativ WGS. Tabellens värden är ej diskonterade då tidsomfånget är kort, resultat med diskontering återfinns i bilaga 2.4.

Tabell 5:11. Sammanställning av kostnadseffektivitetsanalysens kostnader och effekter

	Efter två år	Efter fem år*
<i>Kostnader</i>		
CMA	229 557 kr	306 926 kr
WGS	208 033 kr	291 023 kr
Differens WGS - CMA	- 21 524 kr	- 15 903 kr
<i>Effekter (Andel diagnostiserade)</i>		
CMA	20,1%	20,8%**
WGS	24,7%	30,3%**
Differens WGS - CMA	4,6 p.e.	9,5 p.e.

*Skattning

**Värden hämtade från effektresultat år tre, detta resultat antas sedan vara oförändrat över tid.

I tabell 5:11 ser vi att alternativ WGS under de inledande två åren har en genomsnittlig kostnad som understiger alternativ CMA med 21 524 kr. I den estimerade fortsatta kostnadsutvecklingen till och med år fem sjunker denna skillnad till 15 903 kr. Baserat på de kostnadstrender som uppvisas i figur 5:7 och 5:8 antas ytterligare kostnader efter år fem vara små och inte förändra de

²⁸ Exempelvis enkäter som Short-form 6D eller EQ-5D

slutsatser som redovisas i tabell 5:11. Kostnadseffektivitetsanalysens resultat indikerar att alternativ WGS kostar mindre än alternativ CMA oavsett tidsperspektiv. Tabell 5:11 visar även de hälsoeffekter som respektive alternativ genererar. Alternativ WGS genererar för de inledande två åren 4,6 procentenheter fler diagnoser än alternativ CMA, vilket motsvarar en procentuell förändring med 22,9%. Differensen mellan alternativen ökar till 9,5 procentenheter under följande år, vilket motsvarar en procentuell förändring med 45,7%.

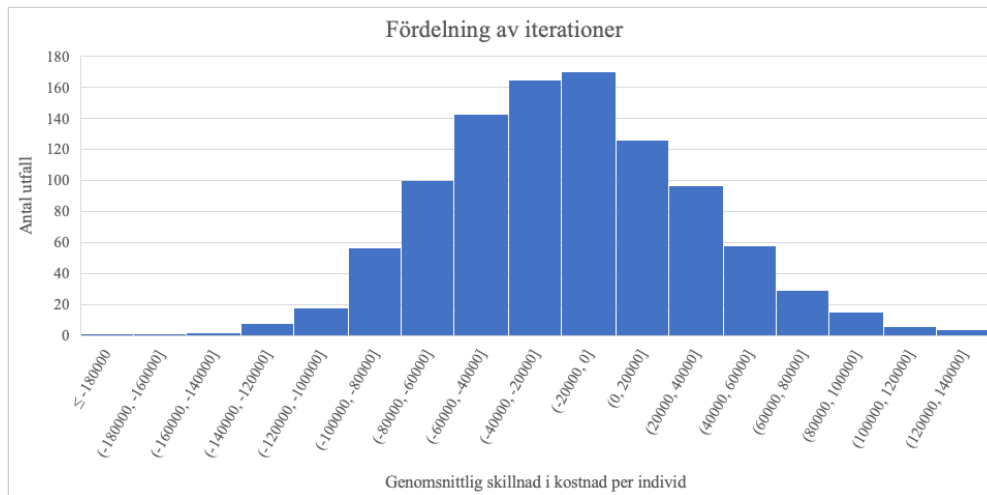
För det slutgiltiga resultatet gällande år noll till fem utförs en probabilistisk känslighetsanalys. I den probabilistiska känslighetsanalysen analyseras osäkerheten hos den slutgiltiga differensen mellan WGS och CMA som uppstår för år noll till fem. I tabell 5:11 anges denna till – 15 903 kr och den bakomliggande beräkningen är summan av skillnaden mellan alternativ WGS och CMA för år noll till två respektive år tre till fem. I känslighetsanalysen varieras de bakomliggande värdena i tusen iterationer, vilka i sin tur genererar tusen nya utfall av den slutgiltiga differensen mellan WGS och CMA för år noll till fem. Fördelningen av de bakomliggande värdena presenteras i tabell 5:12.

Tabell 5:12. Parametrar i den probabilistiska känslighetsanalysen

	Medelvärde	Källa
Skillnad WGS-CMA år 0 - 2	-21 524*	Bilaga 2.3
Standardfel WGS-CMA år 0 - 2	46 252	Bilaga 2.3
Skillnad WGS-CMA år 3 - 5	5 621*	Tabell 5.9
Standardfel WGS-CMA år 3 - 5	12 079	Antagande: Standardfelet för år 0-2 är 2,15 gånger storleken på medelvärdet för år 0-2. Samma förhållande används för att skapa ett standardfel för år 3-5. $5\,621 \cdot 2,15 \approx 12\,079$

*Medelvärdena antas vara normalfördelade

I figur 5:9 visas resultatet av de tusen iterationerna av skillnaden mellan CMA-WGS år noll till fem. Fördelningen visar att den slutgiltiga skillnaden mellan WGS-CMA år noll till fem har en bred variation. Merparten av iterationerna ger negativa värden (66,5%), vilket innebär att alternativ WGS har lägre kostnader och därmed också kan anses kostnadseffektivt eftersom det också har en bättre effekt. Samtidigt visar resterande iterationer positiva värden (33,5%) vilket innebär att alternativ CMA i dessa fall har lägre kostnader jämfört med WGS. I en sådan situation måste den högre kostnaden för WGS vägas mot den bättre effekten.



Figur 5:9. Fördelning av iterationer vid den probabilistiska känslighetsanalysen. Kostnader i kr.

6 Diskussion

Studiens två fall bidrar till förståelsen av värdet av diagnostik vid sällsynta sjukdomar hos unga individer, det är dock viktigt att relatera resultaten till den forskning som redan existerar inom respektive område. I tidigare studier så redovisades blandade resultat vad gäller PKU-screening. Geelhoed et al. (2005) fann det mycket kostnadseffektivt i den australiensiska kontexten. Flera tidigare studier poängterade att kontexten och framför allt undersökningspopulationen spelar en stor roll (Tiwana et al., 2012). Beroende på hur hög prevalensen är vad gäller PKU så kan kostnadseffektiviteten minska eller öka. Detta testades i en känslighetsanalys och vad gäller den svenska kontexten så skapar PKU-screeningen fler hälsoeffekter men till en lägre kostnad än jämförelsealternativ Icke-screening, vilket indikerar att vår analys finner likande resultat som Geelhoed et al. (2005). Vad gäller framtida studier skulle marginalkostnaden av de 25 olika sjukdomarna vara intressant att analysera, liksom Cipriano et al. (2007). Det skulle även kunna vara relevant för beslutsfattare att veta vad det kostar att lägga till ytterligare en sjukdom i PKU-testet. Eftersom det finns en färdig infrastruktur vad gäller provtagning och analys av PKU-sjukdomen, kan det också anses rimligt att den fasta kostnad som uppstår av att analysera PKU-sjukdomen kan delas med flera av sjukdomarna som också analyseras via PKU-provet.

I de tidigare studier som återfinns vad gäller användning av WGS är resultaten blandade. I översiktsartikeln av Schwarze et al. (2018) fann forskarna inte tillräckligt med stöd för att kunna dra en slutsats kring dess kostnadseffektivitet. De hindrades av att dra en slutsats kring rekommendationer kring WGS bland annat då utredningarna saknade tillräcklig omfattning och snabbt blev utdaterade av den snabba utvecklingstakten. Författarna drog istället slutsatsen att behovet av ytterligare forskning var stort. Vi anser att resultaten från fall två bidrar till att ge klarhet i detta ännu relativt outforskade forskningsområde. Gällande framtida forskning skulle den osäkerhet som medföljer i fall två kunna minskas av att utöka tidsomfånget eller antalet undersökta individer i framtida undersökningar. Det är även gynnsamt att åter undersöka helgenomsekvensering som metod framöver av skälet att såväl kostnaderna för testet som potentialen att finna ytterligare diagnoser sannolikt förändras över tid. Ytterligare två intressanta aspekter vore dels att utforska effekterna av diagnos mätt i antal QALYs, dels att utöka undersökningen till att omfatta ett samhällsperspektiv.

Vi ser i båda fallen indikationer på att det finns en nytta med att både screena för PKU och att använda WGS vid genetiska utredningar, samtidigt är resultaten förknippade med osäkerheter. Det första fallet om PKU saknar empiriska data och vilar därför på antaganden och de parametrar som används i Markovmodellen. Det är dock viktigt att påpeka att även fall två har sina osäkerheter trots att det i större utsträckning är baserat på faktiska kostnadsdata. De resultat som fall två genererar bygger på antaganden om jämförbarhet mellan de ingående grupperna i kostnadsanalys steg ett, validitetsnivån hos VAL-databasens kostnadsposter och signifikansen i de resultat som framkommer. Även hälsoeffekterna medför osäkerheter. Underlaget kring de hälsoeffekter som analyseras i arbetet är mest omfattande i fall ett då studier kring PKU gjorts löpande under lång tid, vilket genererar säkrare underlag kring hälsoeffekter än i fall två. I fall två om WGS är det mer svår fångat vilka effekter en utredning ger för den diagnostiserade, exempelvis vilken livskvalitet som är förknippad med ökad vetskap om tillståndet för individen och närstående, det finns oss veterligen inga studier som undersöker detta.

Dessa osäkerheter till trots är det viktigt att presentera så bra underlag som möjligt för att kunna vägleda de sjukvårdsbeslut som behöver tas. Det fallens bredd visar är att det inte finns en given lösning på de utvärderingsutmaningar som finns inom sjukvården. Kostnadsunderlaget varierar

kraftigt och dess hälsoeffekter är mångfacetterade. Det kommer därför alltid finnas ett visst mått av osäkerhet oavsett utredningens tillvägagångssätt. Målet enligt oss blir istället att presentera ett så gott beslutsunderlag som möjligt utifrån det informations- och dataunderlag som finns tillgängligt. Det är detta vi gjort i de båda fallen som undersökts och vi anser att de visar på att det trots vitt skilda förutsättningar är möjligt att generera slutresultat som är vägledande för beslutsfattare.

Beslutsunderlaget vi har tagit fram bygger på väl avvägda tidshorisonter anpassade för respektive fall. I många fall kan en livslång tidshorizont vara relevant men viktigast är att anpassa tidshorizonten så att den fångar merparten av de olika alternativens kostnader och hälsoeffekter. För oss innebär detta att fall ett fick en längre tidshorizont då effekterna av behandlingen syns tydligare längre fram i tiden, då individerna som blir behandlade lever ett längre och friskare liv och kräver därför en längre tidshorizont för att fånga den effekten. I fall två är tidshorizonten kortare då kostnads- och hälsoeffekterna framhävs tydligt efter bara några år. Det är därför inte nödvändigt att använda samma tidshorizont, vilket är en lärdom att hämta från denna analys. Trots att det är skilda tidshorisonter i fallen finner vi ändå resultat som kan vara användbara för beslutsfattare.

En annan lärdom från dessa två fall är som tidigare nämnt att alla utvärderingar är förknippade med osäkerhet, men att den också kan hanteras med adekvata metoder. Detta gäller oberoende om vi använder oss av en Markovmodell med många osäkra inputparametrar eller en beräkningsmodell som primärt bygger på empiriska data. Det finns brister i respektive tillvägagångssätt och för att ändå generera ett relevant beslutsunderlag krävs det att osäkerheten synliggörs och analyseras noggrant. Vi har studerat osäkerheten genom att undersöka resultatens signifikans och varierat parametrar för att undersöka deras påverkan i känslighetsanalyser, vilket enligt oss skapat en förståelse för den osäkerhet som resultatet medför. Studien har också medfört lärdomar kring relevans av parametrar och omfattningen av de analyser som gjorts. Studien har krävt en noggrann eftertanke gällande vad som ska utredas för att veta vilka kostnads- och hälsoeffektsposter som är relevanta och när kostnaden för fortsatt utredning inom en del av analysen överstiger dess nytta.

Ytterligare en lärdom vi drar är att analyserna av de beslutsproblem vi möter inom hälso- och sjukvården har många unika egenskaper och att beslutsproblemen är svåra att generalisera. Vi anser att varje enskilt beslutproblem bör studeras separat och att analysen bör vara djupgående i varje enskilt fall. Det är också viktigt att se kostnadseffektanalyser som en del i en kontinuerlig process av utvärderingar. Med tiden sker både teknisk utveckling och fler sjukdomar upptäcks vilket kräver att beslutsproblem behöver omprövas och utvärderas på nytt. Varje antagande i modellen kring PKU kan undersökas ytterligare, antingen i en ny undersökning eller delundersökningar av mer noggrann karaktär, exempelvis kostnader för en specifik händelse. Inom WGS specifikt eller gensekvensering generellt kan kostnadsunderlaget undersökas ytterligare, omfattningen av undersökta individer utökas och kontinuerliga fortsatta utvärderingar utföras då förändringstakten är snabb. Samtidigt vill vi även lyfta vikten av att successivt sträva efter att samordna kostnadsregister och hälsoutvärderingar generellt inom sjukvården. Med lättillgängliga strukturerade data över kostnader och effekter inom hälso- och sjukvården underlättas jämförelser mellan alternativa åtgärder. Detta är enligt oss ett viktigt strävansmål för att i framtiden åstadkomma goda underlag om vilka åtgärder som ska prioriteras.

Avslutningsvis är det viktigt att komma ihåg att beslut och prioriteringar inom hälso- och sjukvården bygger på fler aspekter än de kostnader och hälsoeffekter som i detta arbete sammanställs enligt kostnadseffektivitetsprincipen. Denna princip är underställd människovärdesprincipen samt behovs- och solidaritetsprincipen. De kostnader och hälsoeffekter som framkommer i detta arbete behöver därför föras samman med dessa övriga principer innan ett beslut om prioritering tas.

7 Slutsats

Arbetet har strävat efter att besvara följande frågeställningar: Vilka kostnader och hälsoeffekter har den existerande PKU-screeningen idag jämfört med att inte ha något screeningprogram? Vilka kostnader och hälsoeffekter har ett skifte från CMA till WGS som metod vid genetisk diagnostik hos barn och unga med sällsynta sjukdomar?

Den nutida PKU-screeningen innebär en ökad kostnad för hälso- och sjukvården på 48 516 940 kr, men inom den kommunala omsorgen sparas 101 893 542 kr. Genom att screena för PKU sparas samhället således 53 376 602 kr, vad gäller en kohort med 100 000 nyfödda barn över ett livstidsperspektiv. PKU-screeningen genererar 73 fler QALYs jämfört med om inget screeningprogram utförts för PKU. Då PKU-screeningen skapar fler QALYs till en lägre kostnad så är Screening det dominanta alternativet.

Kostnadseffektivitetsanalysen uppskattar att WGS jämfört med CMA som metod vid genetisk diagnostik hos barn och unga med sällsynta sjukdomar i genomsnitt kostar 15 903kr mindre per individ. Den probabilistiska känslighetsanalysen visar att denna lägre kostnad är förknippad med en osäkerhet men visar att WGS genererar lägre kostnader än CMA i en majoritet (66,5%) av de simulerade iterationer som utförs. Den osäkerhet som uppstår i resultatet orsakas främst av variationen i slutenvårdskostnader. WGS genererar i den undersökta gruppen 9,5 procentenheter fler diagnoser än CMA.

De metodologiska slutsatser som kommer av detta arbete är att de beslutsproblem som är föremål för hälsoekonomiska utvärderingar är av mycket olika karaktär vad det gäller undersökta insatser, individer som är föremål för insatserna samt tillgången till data. Med så många unika inslag är det tydligt att varje utvärdering behöver anpassas efter rådande omständigheter. Våra två fall visar att den generella ansatsen att syntetisera relevant information i en analytisk modell och tydligt analysera och redogöra för de osäkerheter som finns i beräkningarna av kostnadseffektivitet är central även om sättet det görs på kan variera på grund av förutsättningarna för utvärderingen. Varje beslutsproblem behöver undersökas separat, med kontinuerliga uppföljningar och med en ständig strävan efter att förbättra de underlagen som ingår i analyserna.

8 Litteraturförteckning

- Autti-Rämö, I., Mäkelä, M., Sintonen, H., et al. (2005). *Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: An analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in finland*. *Acta Paediatr*, 94, 1126-36.
- Barden, H. S., Kessel, R. & Schuett, V. E. (1984). *The costs and benefits of screening for PKU in Wisconsin*. *Soc Biol*, 31, 1-17.
- Bessey, A., Chilcott, J., Pandor, A., et al. (2020). *The cost-effectiveness of expanding the UK newborn bloodspot screening programme to include five additional inborn errors of metabolism*. *Int J Neonatal Screen*, 6.
- Bhattachary, J., Hyde, T. & Tu, P. (2014). *Health economics*, Palgrave Macmillan.
- Bittles, A., Ba, P., Sullivan, S., et al. (2002). *The influence of intellectual disability on life expectancy*. *J gerontol a: Biol sci med sci* 57a:M470-m472. *Journal of Gerontology*, 57A, M470-M472.
- Blau, N. (2016). *Genetics of phenylketonuria: Then and now*. *Hum Mutat*, 37, 508-15.
- Blau, N., Shen, N. & Carducci, C. (2014). *Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: State of the art*. *Expert Rev Mol Diagn*, 14, 655-71.
- Briggs, A. & Sculpher, M. (1998). *An introduction to markov modelling for economic evaluation*. *Pharmacoeconomics*, 13, 397-409.
- Briggs, A., Sculpher, M. & Claxton, K. (2006). *Decision modelling for health economic evaluation*, Oxford: Oxford University Press.
- Brouwer, W., van Baal, P., van Exel, J., et al. (2019). *When is it too expensive? Cost-effectiveness thresholds and health care decision-making*. *Eur J Health Econ*, 20, 175-180.
- Burström, K., Johannesson, M. & Diderichsen, F. (2001). *Swedish population health-related quality of life results using the eq-5d*. *Qual Life Res*, 10, 621-35.
- Cipriano, L. E., Rupar, C. A. & Zaric, G. S. (2007). *The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: Results from a decision-analytic model*. *Value Health*, 10, 83-97.
- Claxton, K. (1999). *The irrelevance of inference: A decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies*. *J Health Econ*, 18, 341-64.
- CMT (Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi). (2021:1). *Hälsoekonomiska utvärderingsaspekter av precisionsmedicin och ATMP*. Tillgänglig: <https://liu.se/dfsmedia/dd35e243dfb7406993c1815aaf88a675/45964-source/options/download/dokument-rapport-cmt-2021-liu-1000-152> [Hämtad 2021-05-21].
- Dhondt, J. L., Farriaux, J. P., Saily, J. C., et al. (1991). *Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism*. *J Inherit Metab Dis*, 14, 633-9.
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., et al. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, Oxford: Oxford University Press.
- Ebbesson, K. (2021). *Löpande kontakt under utredningen*. Vårdenhetschef vid kvinnokliniken i Linköping.
- EFS (Egentliga Finlands sjukvårdsdistrikt). (2021). *Bakgrund till screening av medfödda ämnesomsättningsjukdomar och saske*. Tillgänglig: <https://www.vsshp.fi/sv/saske/taustaa/Sidor/default.aspx> [Hämtad 2021-02-18].

- Ekonomifakta (2020). *Sociala avgifter över tid*. Tillgänglig: <https://www.ekonomifakta.se/Fakta/Skatter/Skatt-pa-arbete/Sociala-avgifter-over-tid/> [Hämtad 2021-05-21].
- Ericson, L., Hovstadius, B. & Magnusson, L. (2015). *Hälsoekonomisk studie av barn och vuxna med fetalt alkoholsyndrom*. Linneuniversitetet. Tillgänglig: http://anhoriga.se/Global/BSA/Dokument/Rapporter_kunskaps%C3%B6versikter/halsoekonomiskstudie2015_10.pdf [Hämtad 2021-02-18]
- Geelhoed, E. A., Lewis, B., Hounscome, D., et al. (2005). *Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism*. *J Paediatr Child Health*, 41, 575-9.
- Guest, J. F., Bai, J. J., Taylor, R. R., et al. (2013). *Costs and outcomes over 36 years of patients with phenylketonuria who do and do not remain on a phenylalanine-restricted diet*. *J Intellect Disabil Res*, 57, 567-79.
- Guthrie, R. & Susi, A. (1963). *A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants*. *Pediatrics*, 32, 338-43.
- Hammarsjö, A. (2021). *Löpande kontakt under utredningen*. Sjukhusgenetiker vid avdelningen för klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset.
- Hedlund, F. (2019). *Allt fler med ovanliga sjukdomar får en diagnos*. Tillgänglig: <https://ki.se/forskning/allt-fler-med-ovanliga-sjukdomar-far-en-diagnos> [Hämtad 2021-02-19].
- Illumina (u.å.). *Unbiased, accurate coverage of the human genome*. Tillgänglig: <https://www.illumina.com/techniques/sequencing/dna-sequencing/whole-genome-sequencing/human.html> [Hämtad 2021-02-17].
- Karolinska Universitetssjukhuset (2019a). *Sjukdomar som ingår i screeningprogrammet med PKU-provet*. Tillgänglig: <https://www.karolinska.se/for-vardgivare/karolinska-universitetslaboratoriet/centrum-for-medfodda-metabola-sjukdomar/nyfoddhetscreening/> [Hämtad 2021-02-16].
- Karolinska Universitetssjukhuset (2019b). *Information om PKU-biobanken*. Tillgänglig: https://biobanksverige.se/wp-content/uploads/G3b.-PKU_Biobankinfo_160608-1.pdf [Hämtad 2021-02-12].
- Kolada (2021). *Kpb - kostnad bostad med särskild service LSS för barn, ungdomar eller vuxna, kr/brukare*. Tillgänglig: <https://www.kolada.se/verktyg/fri-sokning/?kpis=35477,35479,35480,35482,35483,35484,35485,35486,35487,41291,41292,41293,41296,41297,44849,44850,44851,44852,44853,44855,44856,44857,44858,62407,62408,62410,68003,68006,77411,104194,104195,104196,104197,104198,104199&years=30197,30196,30195&municipals=2328,82304&rows=municipal,kpi&visualization=bar-chart> [Hämtad 2021-04-22].
- Lindstrand, A. (2021). *Löpande kontakt under utredningen*. Professor och laboratoriechef vid avdelningen för klinisk genetik. Karolinska Universitetssjukhuset.
- Lindstrand, A., Eisfeldt, J., Pettersson, M., et al. (2019). *From cytogenetics to cytogenomics: Whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability*. *Genome Medicine*, 11.
- Lord, J., Thomason, M. J., Littlejohns, P., et al. (1999). *Secondary analysis of economic data: A review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria*. *J Epidemiol Community Health*, 53, 179-86.
- NHGRI (National human genome research institute). (2020). *The cost of sequencing a human genome*. Tillgänglig: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost> [Hämtad 2021-02-17].

- Pandor, A., Eastham, J., Chilcott, J., et al. (2006). *Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders*. *Int J Technol Assess Health Care*, 22, 321-6.
- Paulden, M., O'Mahony, J. & McCabe, C. (2017). *Determinants of change in the cost-effectiveness threshold*. *Med Decis Making*, 37, 264-276.
- Pettersson, M. (2021). *Löpande kontakt under utredningen*. Sjukhusgenetiker vid avdelningen för klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset.
- Pollitt, R. J., Green, A., McCabe, C. J., et al. (1997). *Neonatal screening for inborn errors of metabolism: Cost, yield and outcome*. *Health Technol Assess*, 1, i-iv, 1-202.
- Proposition. (1996/97:60). *Prioriteringar inom hälso- och sjukvården*. Tillgänglig: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/proposition/prioriteringar-inom-halso--och-sjukvarden_GK0360 [Hämtat 2021-03-03].
- SAS institute inc (u.å.). *Möjlighet att följa en individ genom hela vårdförloppet, avidentifierad*. Tillgänglig: https://www.sas.com/sv_se/customers/stockholm-lans-landsting-var-databas.html. [Hämtat 2021-03-12].
- SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering). (2014). *Statistiska begrepp i medicinska utvärderingar*. Tillgänglig: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok_bilaga10.pdf [Hämtat 2021-04-22].
- SCB. (2021a). *Ettårig livslängdstabell, dödsrisker (promille) efter kön, ålder och år 2019*. Statistiska centralbyrån. Tillgänglig: https://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START_BE_BE0101_BE0101I/LivslangdEttariga/ [Hämtat 2021-03-10].
- SCB. (2021b). *Genomsnittlig månadslön efter sektor 1992-2019, samtliga sektorer*. Statistiska centralbyrån. Tillgänglig: <https://www.scb.se/hitta-statistik/statistik-efter-amne/arbetsmarknad/loner-och-arbetskostnader/lonestrukturstatistik-hela-ekonomin/pong/tabell-och-diagram/genomsnittlig-manadslon-efter-sektor/> [Hämtat 2021-05-17].
- SCB & SKL. (2008). *Vad kostar verksamheten i din kommun?* Statistiska centralbyrån och Sveriges Kommuner och Landsting. Tillgänglig: <https://skr.se/tjanster/merfranskr/rapporterochskrifter/publikationer/vadkostarverksamhetenidinkommunbokslut2008.30730.html> [Hämtat 2021-04-19].
- Schwarze, K., Buchanan, J., Taylor, J. C., et al. (2018). *Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches cost-effective? A systematic review of the literature*. *Genet Med*, 20, 1122-1130.
- SFS (Sveriges författningssamling). (2017:30). *Hälso- och sjukvårdslag*. Tillgänglig: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag_sfs-2017-30 [Hämtat 2021-03-11].
- SKL (Sveriges Kommuner och Landsting). (2014). *Kostnad per brukare: Vård och omsorg om äldre och personer med funktionsnedsättning*. Tillgänglig: <https://webbutik.skr.se/sv/artiklar/kostnad-per-brukare.html> [Hämtat 2021-02-15].
- Skolverket (2021). *Grundskolan, kostnader, riksnivå*. Tillgänglig: <https://www.skolverket.se/skolutveckling/statistik/sok-statistik-om-forskola-skola-och-vuxenutbildning?sok=SokC&verkform=Grundskola&omrade=Kostnader&lasar=2019&run=1> [Hämtat 2022-04-19].
- SKR (Sveriges Kommuner och Regioner). (2020). *03/2020 – löne- och prisförändringar för regioner 2018–2019*. Tillgänglig:

- <https://skr.se/ekonomijuridik/ekonomi/ekonominyttregioner/arkivekonominytt/ekonominytt2020/032020loneochprisforandringarforregioner20182019.32260.html> [Hämtad 2021-02-15].
- Socialstyrelsen. (2018). *Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Hälsoekonomiskt underlag, bilaga*. Tillgänglig: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-6-28-halsoekonomiskt-underlag.pdf> [Hämtad 2021-05-17].
- Socialstyrelsen (2019). *Nationella screeningprogram: Modell för bedömning, införande och uppföljning*. Tillgänglig: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2019-4-12.pdf> [Hämtad 2021-02-12].
- Socialstyrelsen (2020a). *Fenylketonuri*. Tillgänglig: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/fenylketonuri/> [Hämtad 2021-02-15].
- Socialstyrelsen. (2020b). *Insatser och stöd till personer med funktionsnedsättning: Lägesrapport 2020*. Tillgänglig: [Insatser och stöd till personer med funktionsnedsättning \(socialstyrelsen.se\)](https://www.socialstyrelsen.se/insatser-och-stod-till-personer-med-funktionsnedsattning/) [Hämtad 2021-04-23]
- Soller Johansson, M. (2021). *Löpande kontakt under utredningen*. Docent och verksamhetschef vid avdelningen för klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset.
- Statens medicinsk-etiska råd. (2002). *Genetisk screening: Om hälsa och ärftlig sjukdomsrisk*. Stockholm. Tillgänglig: <https://www.smer.se/wp-content/uploads/2002/08/Genetisk-screening.pdf> [Hämtad 2021-03-03]
- Statens medicinsk-etiska råd. (2011). *Screening på gott och ont*. Stockholm. Tillgänglig: <https://www.smer.se/wp-content/uploads/2012/04/Konferensrapport-Screening-pa-gott-och-ont.pdf> [Hämtad 2021-03-03]
- Sveriges Riksbank (2021). *Årsgenomsnitt valutakurser (ackumulerat)*. Tillgänglig: <https://www.riksbank.se/sv/statistik/sok-rantor--valutakurser/arsgenomsnitt-valutakurser/?y=2010&m=12&s=Comma&f=y> [Hämtad 2021-04-23].
- Sydöstra sjukvårdsregionen. (2020). *Priser och ersättningar för sydöstra sjukvårdsregionen 2020*. Tillgänglig: <https://sydostrasjukvardsregionen.se/samverkansnamnden/priser-och-ersattningar/> [Hämtad 2021-03-29].
- Sörensen, L. (2021). *Löpande kontakt under utredningen*. Tillförordnad sektionschef för centrum för medfödda metabola sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset.
- Sörensen, L., von Döbeln, U., Åhlman, H., et al. (2020). *Expanded screening of one million swedish babies with r4s and clir for post-analytical evaluation of data*. International Journal of Neonatal Screening, 6, 42.
- Tiwana, S. K., Rascati, K. L. & Park, H. (2012). *Cost-effectiveness of expanded newborn screening in texas*. Value Health, 15, 613-21.
- TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket). (2017:1). *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd*. Tillgänglig: https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3230c/1510316374332/TLVAR_2017_1.pdf [Hämtad 2021-04-06].
- Vetenskapsrådet. (2017). *God forskningssed*, Stockholm. Tillgänglig: <https://www.vr.se/analys/rapporter/vara-rapporter/2017-08-29-god-forskningssed.html> [Hämtad 2021-04-06].
- Vrijenhoek, T., Middelburg, E. M., Monroe, G. R., et al. (2018). *Whole-exome sequencing in intellectual disability; cost before and after a diagnosis*. European Journal of Human Genetics, 26, 1566-1571.

Bilaga 1.1 Detaljerad förklaring av kostnadsparametrar och antaganden

Tabell B1: 1. Beskrivning av alla parametrar

Parameter	Beskrivning	Källa
Screeningprogram	Variabeln innefattar den kostnad som finns för dagens PKU-screening per individ.	(Sörensen, 2021)
Blodprov	Innebär den kostnad som uppstår vid blodprovstagning. Denna kostnad är per gång och per person. Det innebär att om en individ har PKU så bekräftas det av två blodprov totalt.	(Ebbesson, 2021)
Upptäckt vid Icke-screening	Innehåller antaganden från Cipriano et al., 2007, om att upptäckt utan screening skulle innebära två akuta sjukvårdsbesök och en övernattnings samt slutligen ett test för diagnos. Priserna är hämtade från Sydöstra regionens prislista för att få priset att likna den svenska kontexten.	(Cipriano et al., 2007; Sydöstra sjukvårdsregionen, 2020)
Behandlingskostnader	Innebär den kostnad som uppstår vid diet-behandlingen som ges till individer med PKU. Kostnaden är hämtad från en brittisk studie och valutan har därför konverterats till svenska kronor via Sveriges Riksbanks valutakurser.	(Guest et al., 2013; Sveriges Riksbank, 2021)
Grundsärskola	Variabeln innefattar den årliga totala kostnaden som uppstår av att en elev utbildas via grundskola. Det vill säga allt	(Skolverket, 2021)

	ifrån undervisning, skolmåltider, lokaler till utrustning.	
LSS boende för barn och ungdomar/år	Innebär den boende kostnaden för barn och ungdomar som har betydande och bestående fysiska eller psykiska funktionshinder och på så sätt behöver ett omfattande stödbehov.	(Kolada, 2021; Ericson et al., 2015)
Gruppboende/år	Variabeln innefattar den boendekostnad som uppstår för äldre individer med ett mer omfattande tillsynsbehov.	(SKL, 2014; Socialstyrelsen, 2020b)
Servicebostad/år	Innebär den boendekostnad för individer som är i behov av service och personlig omvårdnad i det ordinära boendet. Variabeln innebär följaktligen praktisk hjälp med ärenden och inköp samt att tillgodose fysiska som psykiska behov.	(SCB & SKL, 2008)
Produktionsbortfall	Variabeln innefattar den produktionskostnad som går förlorad då individen utvecklar en måttlig eller svår intellektuell funktionsnedsättning. Siffran ska återspegla arbetsgivares betalningsvilja för en arbetad timme och inkluderas därför sociala avgifter (månadslön* 1,46). Produktionsbortfallet uppstår när individer i dessa hälsotillstånd är i arbetsförålder,	(Ekonomifakta, 2020; SCB, 2021b)

som antagits i denna studie vara mellan 20-64år.

PKU vid Icke-screening

De individer som har svår IF har antagits behöva bo inom vårdboende från fem årsåldern. (Barden et al., 1984)

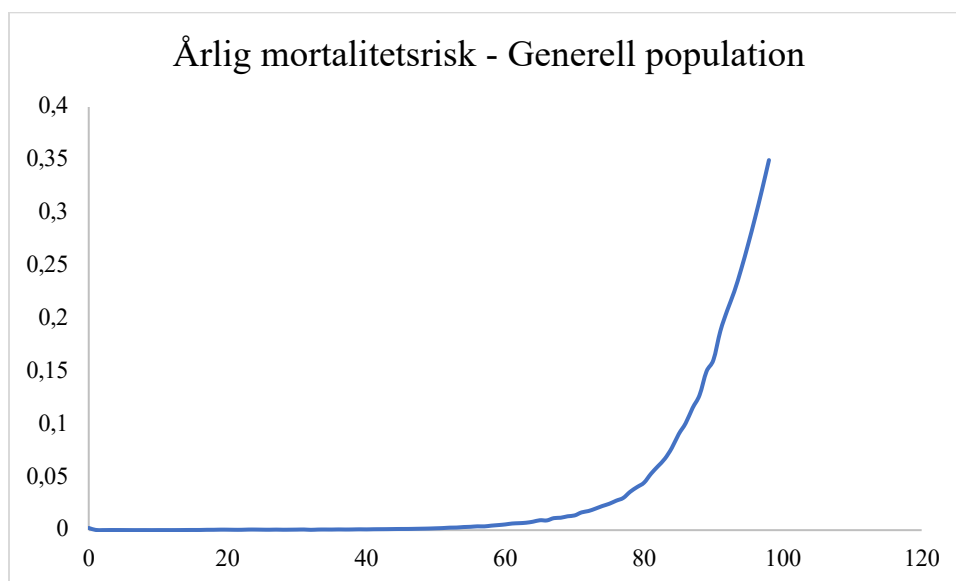
De individerna med måttlig IF har hälften antagits behöva bo inom vårdboende från fem årsåldern.

Alla individer med måttlig IF har antagits behöva serviceboende från 20årsåldern. Alla har antagits behöva grundskola.

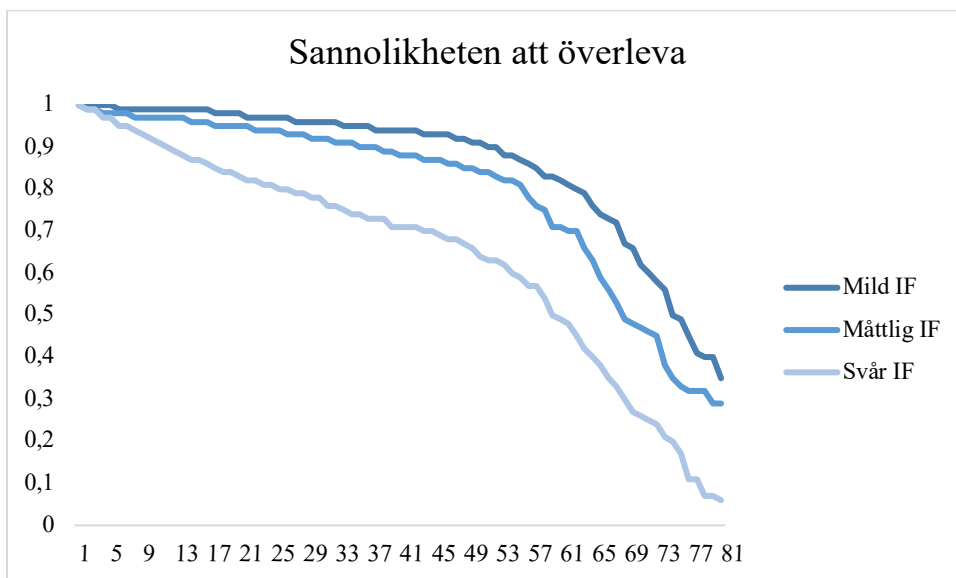
PKU vid Screening

Vad gäller vårdboende så har samma antaganden applicerats här för de som individer som hamnar i måttlig IF. Alla med måttlig IF har antagits behöva grundskola. (Barden et al., 1984)

Bilaga 1.2 Mortalitetsrisk och överlevnadssannolikhet



Figur B1: 1. Illustrerar genomsnittsindividens mortalitetsrisk



Figur B1: 2. Illustrerar överlevnadssannolikheten för individer med mild, måttlig och svår IF

Bilaga 1.3 Sensitivitet och specificitet

Sant positiv, fastställer de som är sjuka 2	Falskt positiv, Fel diag- nostiserad 1
Falskt negativ, fastställer ej de som är sjuka 4	Sant negativ, fastställer de som är friska 3

Figur B1: 3. Egen grafik med material från (SBU, 2014)

Specificiteten beräknas på följande sätt:

$$\frac{\text{Antal sant negativa (3)}}{\text{Antal sant negativa (3) + antal falskt positiva (1)}}$$

Sensitivitet beräknas på följande sätt:

$$\frac{\text{Antal sant positiva (2)}}{\text{Antal sant positiva (2) + antal falskt negativa (4)}}$$

Bilaga 1.4 Känslighetsanalys detaljerad tabell

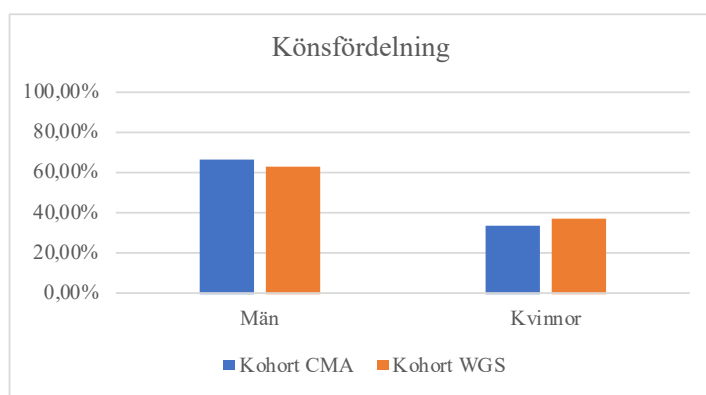
Tabell B1: 2. Resultat presenterat vid olika diskonteringsräntor

<i>Noll procent</i>	Kostnad Screening	Kostnad Icke-screening	Δ Kostnad	QALY Screening	QALY Icke-screening	Δ QALY	ICER
Hälso- och sjukvård	67 766 768	16 477 898	51 288 870	6 669 356	6 669 177	178	287 775
Hälso- och sjukvård + kommunal omsorg	71 373 921	247 953 855	-176 579 934	6 669 356	6 669 177	178	-990 765
<i>Totala kostnad</i>	73 899 762	339 365 919	-265 466 158	6 669 356	6 669 177	178	-1 489 493
<i>Fem procent</i>							
Hälso- och sjukvård	53 322 759	5 302 489	48 020 270	1 818 612	1 818 552	49	972 373
Hälso- och sjukvård + kommunal omsorg	54 614 196	75 358 815	-20 744 619	1 818 612	1 818 552	49	-420 062
<i>Totala kostnad</i>	55 028 055	90 722 224	-35 694 169	1 818 612	1 818 552	49	-722 779

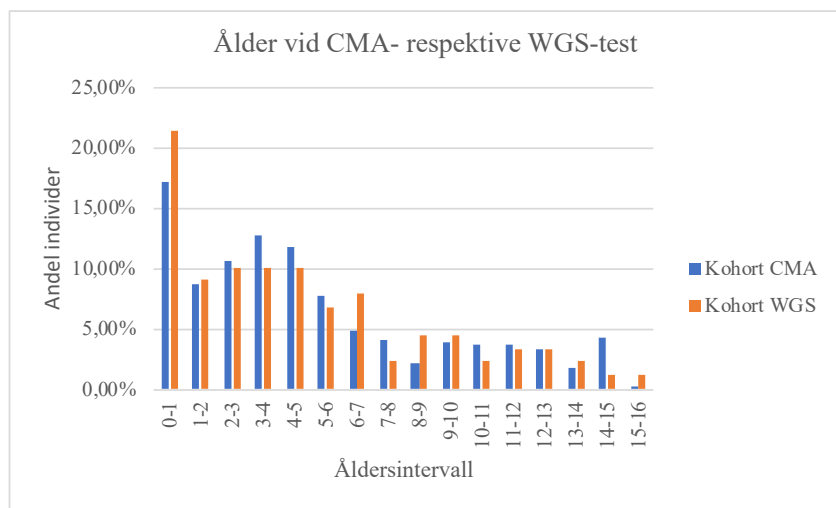
Bilaga 2.1 Balanskontroll av kohorter

Tabell B2: 1. Balans av kontrollvariabler mellan kohorterna

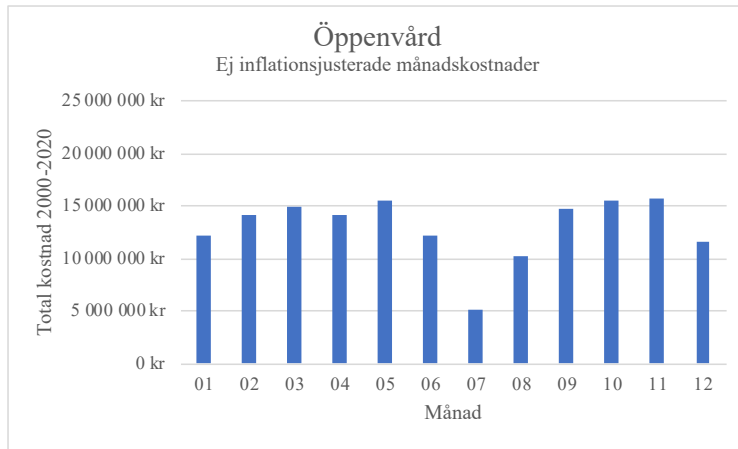
	Kohort CMA	Kohort WGS
Antal	418	89
Andel kvinnor	33,49%	37,08%
Medelålder vid remiss	5,1 år	4,8 år



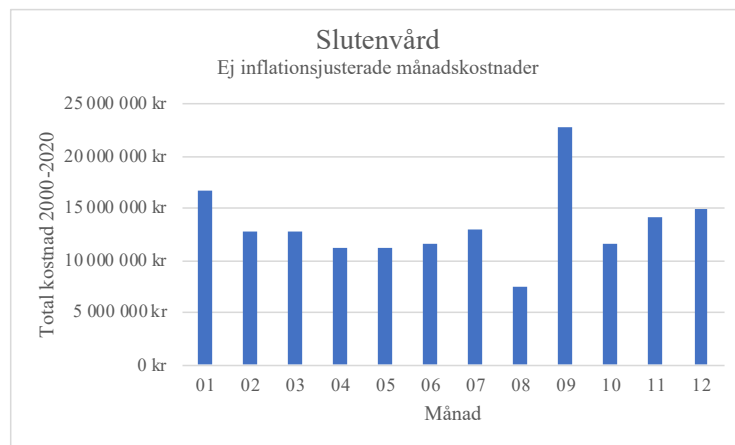
Figur B2: 1. Balans av kön mellan kohorterna, i grafisk form



Figur B2: 2. Åldersspridning inom respektive kohort

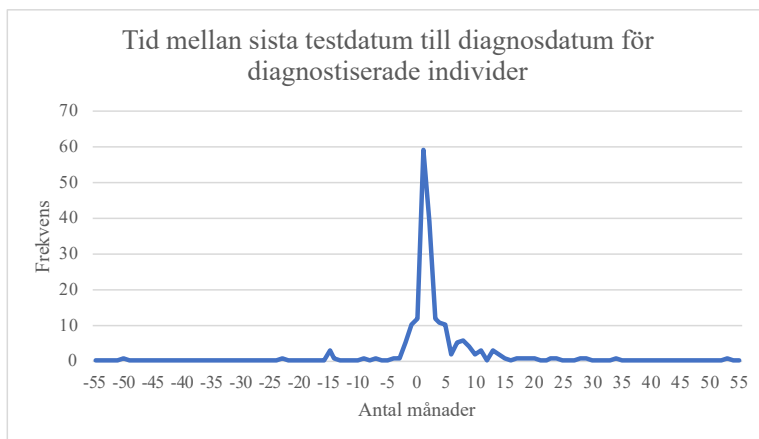


Figur B2: 3. Säsongsvariationer i VAL-databasen: Månadsvis summering av alla kostnader inom uttaget från VAL-valdatabasens fil gällande slutenvård. Detta omfattar tiden 2000 till 2020.



Figur B2: 4. Säsongsvariationer i VAL-databasen: Månadsvis summering av alla kostnader inom uttaget från VAL-valdatabasens fil gällande slutenvård. Detta omfattar tiden 2000 till 2020.

Bilaga 2.2 Sista testdatum som approximation för diagnosdatum



Figur B2: 5. Antal månader mellan sista testdatum inom avdelningen för klinisk genetik och datum för diagnos

Figur B2:5 visar att för diagnostiserade individer är diagnosdatum och sista testdatum ofta närliggande. Är skillnaden negativ sker diagnosen före sista testtillfället inom avdelningen för klinisk genetik. Under perioden noll till fem månader efter sista testdatum har sammanlagt 76,7% av individerna fått sin diagnos. För individer som inte fått någon diagnos saknas meddelandedatum om icke diagnos. Då sista testdatum och diagnosdatum sammanfaller väl för individer med diagnos används sista testdatum som approximerat värde för diagnosdatum för individer som ej fått en diagnos.

Bilaga 2.3 Ytterligare underlag till kostnads- och effektanalysen

Tabell B2: 2. Resultat från t-tester för kostnadsskillnad mellan kohorterna (WGS minus CMA)

Independent Samples Test*	t-test for Equality of Means			Mean Difference	Std. Error Difference	95% CI	
	t	df	Sig. (2-tailed)			Lower	Upper
Equal variances not assumed							
Totala kostnader per individ	-0,4654	240,15	0,642	-21 524,13	46 252,15	-112 635,87	69 587,60
Slutenvård per individ	-0,2195	225,43	0,826	-9 875,29	44 982,64	-98 515,51	78 764,93
Öppenvård per individ	-2,7684	177,95	0,006	-21 448,84	7 747,71	-36 738,06	-6 159,63
Klinisk genetik per individ	9,0989	262,35	0,000	9 800,00	1 077,06	7 679,22	11 920,78

*n = 89 för kohort WGS och n = 418 för kohort CMA

Tabell B2: 3. Resultat av regression. Genomsnittskostnad per individ regregeras på en dummyvariabel för kohort WGS samt kontrollvariabler för ålder vid remiss och kön

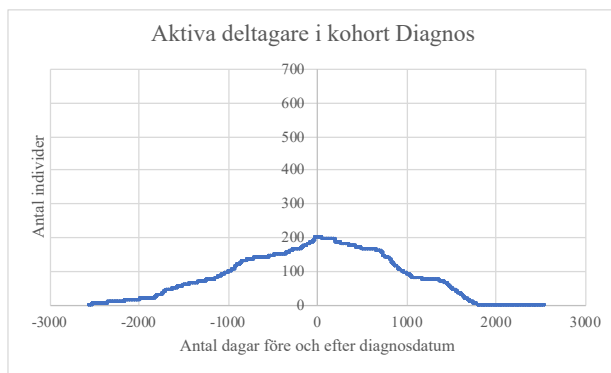
UTDATASAMMANFATTNING

Regressionsstatistik	
Multipel-R	0,269413508
R-kvadrat	0,072583638
Justerad R-kvadrat	0,067052328
Standardfel	558192,3275
Observationer	507

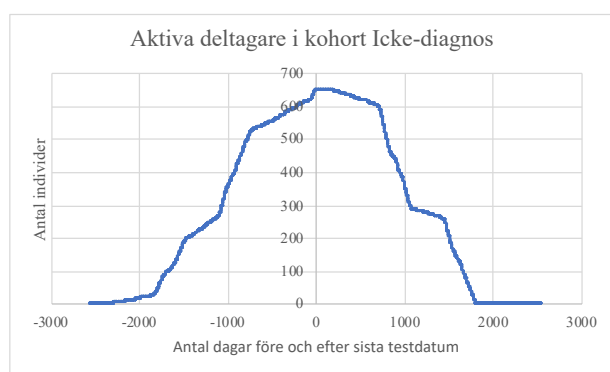
ANOVA

	fg	KvS	MKv	F	p-värde för F
Regression	3	1,22659E+13	4,08864E+12	13,1223226	2,91065E-08
Residual	503	1,56724E+14	3,11579E+11		
Totalt	506	1,6899E+14			

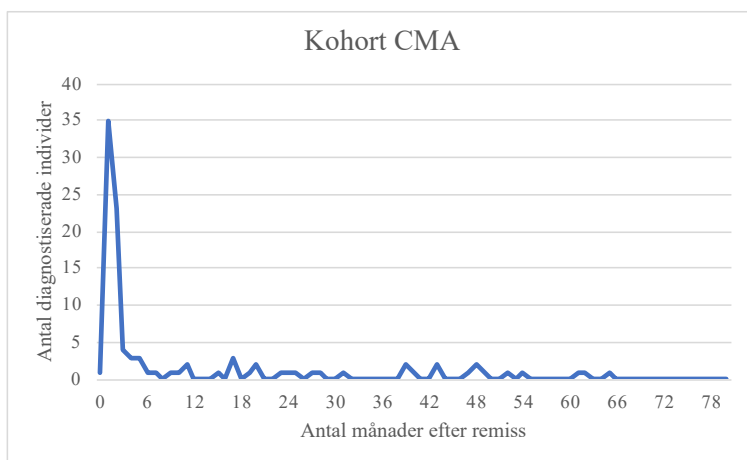
	Koefficienter	Standardfel	t-kvot	p-värde	Nedre 95%	Övre 95%
Konstant	421 250	44 666	9,43109276	1,490312E-19	333 495	509 005
Kohort WGS	-32 431	65 213	-0,497308623	0,619188741	-160 556	95 693
Ålder vid remiss	-37 862	6 043	-6,265488945	7,990421E-10	-49 735	-25 990
Kön (M=0)	-1 411	52 311	-0,026972478	0,978492383	-104 186	101 365



Figur B2: 6. Fördelning av antalet aktiva individer i figur 5:6



Figur B2: 7. Fördelning av antalet aktiva individer i figur 5:6



Figur B2: 8. Antal diagnostiserade individer efter remiss för kohort CMA

Figur B2:8 visar att de flesta diagnoser inom kohort CMA sätts inom sex månader från remiss och avtar sedan kraftigt, 86,27% av diagnoserna sätts inom tre år från remiss. Ingen motsvarande data finns tillgänglig för kohort WGS.

Tabell B2: 4. Resultat från t-tester för skillnaden i andel diagnoser (WGS minus CMA)

Independent Samples Test*	t-test for Equality of Means			Mean Difference	Std. Error Difference	95% CI	
	t	df	Sig. (2-tailed)			Lower	Upper
Equal variances not assumed							
Andel diagnoser vid två år	1,437	119,530	0,153	0,073	0,051	-0,028	0,175
Andel diagnoser vid tre år	1,801	118,671	0,074	0,095	0,053	-0,009	0,200

*n = 89 för kohort WGS och n = 418 för kohort CMA

Bilaga 2.4 Diskonterat resultat för fall två

En enklare diskontering görs av de kostnader som förekommer i tabell 5:11, kostnaderna från denna tabell infogas som jämförelse.

Tabell B2: 5. Kostnader från tabell 5:11

	<i>Efter två år</i>	<i>Efter fem år (skattning)</i>
<i>Kostnader</i>		
CMA	229 557 kr	306 926 kr
WGS	208 033 kr	291 023 kr
Differens WGS - CMA	- 21 524 kr	- 15 903 kr

Då tidshorisonten är kort och kostnadsutvecklingen är likartad för de båda alternativen utförs endast en enkel diskontering av kostnaderna i kostnadseffektivitetsanalysen. I diskonteringen delas kostnaderna till och med år två upp i två lika stora delar som representerar år ett och år två. Kostnaderna som tillkommer år tre till och med år fem delas enligt samma metod upp i tre delar och motsvarar då tillkomna kostnader för år tre, fyra och fem. Varje årskostnad diskonteras sedan med den diskonteringsränta på 3% som rekommenderas av TLV. Resultatet redovisas i tabell B2:6.

Tabell B2: 6. Sammanställning av kostnadseffektivitetsanalysens kostnader (diskonterat resultat)

	<i>Efter två år (diskonterat)</i>	<i>Efter fem år (diskonterad skattning)</i>
<i>Kostnader</i>		
CMA	219 625 kr	288 386 kr
WGS	199 032 kr	272 789 kr
Differens WGS - CMA	- 20 593 kr	- 15 597 kr