

Nationella riktlinjer 2025:

Bilaga: Hälsoekonomisk analys

**Nyföddhetsscreening för metakromatisk
leukodystrofi (MLD)**

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovspersonens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. På begäran kan vi ta fram publikationen i ett alternativt format för personer med funktionsnedsättning. Skicka frågor om alternativa format till alternativaformat@socialstyrelsen.se.

Innehåll

Sammanfattning	4
Översikt.....	6
Kort om sjukdomstillstånden och effekten av screening	8
Aktuellt kunskapsläge och studier som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen.....	10
Hälsoekonomisk analys.....	14
Metod	14
Effektdata	17
Resursutnyttjande och kostnader	20
Resultat	24
Grundscenariot.....	24
Känslighetsanalyser	27
Osäkerheter	32
Budgetpåverkan	33
Referenser.....	34

Sammanfattning

Metakromatisk leukodystrofi (MLD) kan diagnostiseras genom en stegvis analys som omfattar testning för sulfatider, mätning av enzymaktiviteten för arylsulfatas A samt genetisk analys av ARSA-genen. Tidig upptäckt av MLD gör det möjligt att erbjuda sjukdomsmodifierande behandling som möjliggör Socialstyrelsen har utvärderat kostnadseffektiviteten av att införa screening för MLD inom det befintliga nationella nyföddhetsprogrammet i Sverige.

En genomgång av den vetenskapliga litteraturen identifierade en brittisk modellstudie som undersökte screening för MLD. Studien visade att screening kan leda till hälsovinster i form av vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) jämfört med att inte screena, men medförde även högre kostnader oavsett MLD-typ. De parametrar som hade störst påverkan på resultaten var diskonteringsräntan och andelen patienter som uppvisar sjukdomsprogression trots behandling.

Den hälsoekonomiska analysen av nationell screening för MLD jämför alternativen:

- Screening för MLD som del av PKU-provet med efterföljande behandling av HSCT-GT eller HSCT, beroende på predicerad form av MLD ('Screening')
- Nuvarande situation med diagnos utifrån kliniska symtom och behandling med HSCT-GT eller HSCT, beroende på form av MLD och sjukdomsprogression ('Ingen screening')

Socialstyrelsen har analyserat kostnadseffektiviteten för tre olika scenarier av ett MLD-screeningprogram i Sverige:

- **Scenario 1:** Omfattande rapportering där målet med screening är att hitta den absoluta majoriteten av MLD-fall.
- **Scenario 2:** Selektiv rapportering där målet är att med säkerhet hitta alla MLD-fall som kommer utveckla seninfantil eller tidig juvenil MLD och därmed vara aktuella för HSCT-GT men samtidigt sortera bort de MLD-fall som man med säkerhet vet har en sen form. Mycket låg acceptans för falskt negativa fall.
- **Scenario 3:** Restriktiv rapportering med målet att hitta MLD-fall som med säkerhet har seninfantil eller tidig juvenil MLD och därmed kan vara aktuella för HSCT-GT men säkert exkludera alla sena former av MLD. Acceptans för en högre andel falskt negativa fall.

I samtliga tre scenarier jämförs screening med dagens situation, där behandling med stamcellstransplantation är möjlig för personer med MLD som identifierats på klinisk väg och då enbart för de patienter som är i ett

mycket tidigt stadium av sjukdomen. Den hälsoekonomiska utvärderingen analyserar, både i grundscenarier och genom känslighetsanalyser, hur screening påverkar kostnader, livskvalitet och kostnadseffektivitet – under både optimistiska och mer pessimistiska antaganden.

Samtliga analyser, som bygger på ett livstidsperspektiv, visar att screening leder till förbättrad livskvalitet men också ökade kostnader. Den största enskilda kostnadsposten är stamcellstransplantationen (framför all autolog hematopoetisk stamcellstransplantation med ex-vivo genterapi (HSCT-GT)), följt av kostnader relaterade till motoriska funktionsnedsättningar. Dessa motoriska kostnader är högre i scenariot utan screening, vilket speglar att samhället belastas mer när de första symtomen har visat sig eller när sjukdomen utvecklas obehandlad. Detta återspeglas också i de högre hälsovinster vid screening jämfört med inget screeningprogram.

Screeningsscenario 1 genererar både den högsta totalkostnaden (cirka 44 miljoner kronor) och den största hälsovinsten (24 kvalitetsjusterade levnadsår, QALYs). Det tredje scenariot medför lägst kostnader (cirka 34 miljoner kronor) och ger minst hälsovinst (13 QALYs).

Känslighetsanalyserna visar att resultaten påverkas mest av medianöverlevnaden för barn med seninfantil MLD som inte får behandling, analysens tidshorisont samt behandlingens långsiktiga effekt.

En separat analys av budgetpåverkan under de tre första åren efter införande av screening visar en total kostnad på cirka 9 miljoner kronor, enligt en uppskattning från PKU-laboratoriet.

Den hälsoekonomiska utvärderingen bygger på flera antaganden kring patientnytta, överlevnad, vårdbehov och behov av personlig assistans. Detta beror på att det ännu saknas långtidsdata för personer som behandlats med stamcellstransplantation. Socialstyrelsen har inte heller haft tillgång till det upphandlade priset för behandlingen, utan har i stället utgått från ett publicerat listpris och i en känslighetsanalys undersökt hur en prissänkning skulle påverka slutsatserna om kostnadseffektivitet.

Trots att analysen bygger på flera osäkra antaganden visar samtliga modellanalyser ett tydligt mönster av att screening medför både hälsovinster och merkostnader.

Översikt

Tabell 1: Översikt av den hälsoekonomiska analysen

Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom/användningsområde	<i>Metakromatisk leukodystrofi (MLD)</i>
Antal personer med MLD som upptäcks varje år	0-5 (2025)
Incidens (per år i Sverige)	1 per 58 000 levande födda (2009, antas vara aktuellt för 2025)
Kortfattad beskrivning av den hälsoekonomiska analysen	
Typ av hälsoekonomisk analys	Kostnadsnyttoanalys
Jämförelsealternativ	Ingen screening och klinisk diagnos efter symtomdebut av MLD
Tidshorisont	80 år
Behandlingseffekt	Screening förväntas medföra diagnos i presymtomatisk stadium vilket förväntas påverka sjukdomsförloppet genom att möjliggöra en tidig läkemedelsbehandling som påverkar kostnader och livskvalitet
Effektdata	Modellen bygger på effektdata från kliniska studier (1-3) och kompletterande antaganden i samråd med projektgruppen
Hur lång är uppföljningstiden i studierna som ligger till grund för antagande om effekt i modellen?	Modellen bygger på data som följt personer med MLD över 3,16 år (variationsbredd: 0,64–7,51) (2, 3).
Antaganden om effekt av screening på lång sikt (efter uppföljningstid i studier av effekt)	I grundscenariot antas effekten som sågs i studierna vara bibehållen över resten av analysen.
Inkrementella resultat i den hälsoekonomiska analysen	
Vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY)	Screeningsscenario 1: 24,7 QALYs Screeningsscenario 2: 25,8 QALYs Screeningsscenario 3: 12,9 QALYs
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader, miljoner kronor	Screeningsscenario 1: 1,90 kr Screeningsscenario 2: 2,45 kr Screeningsscenario 3: 2,80 kr
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader, miljoner kronor	Screeningsscenario 1: 1,84 kr Screeningsscenario 2: 2,39 kr Screeningsscenario 3: 2,74 kr
Osäkerheter i de hälsoekonomiska resultaten	Osäkerheter i resultaten gäller framförallt behandlingseffekt och överlevnad. Känslighetsanalyser visar att även med

	avtagande effekt kvarstår det hälsovinster i alla tre scenarier. En högre medianöverlevnad för personer med seninfantil MLD som får bästa understödsbehandling än grundanalysens antagande baserat på en studie minskar hälsovinsten för ett screeningprogram.
Budgetpåverkan för hälso- och sjukvården för införande av screeningprogram	
Uppskattad total kostnad per år för hälso- och sjukvården	Socialstyrelsen bedömer att det blir mellan 0 och 5 fall per år som upptäcks. Avgörande för hälso- och sjukvårdens totala kostnader blir hur många fall som är aktuella för sjukdomsmodifierande behandling under ett givet år. Priset för läkemedlet som används vid HSCT-GT är konfidentiellt. Kostnaden för allogen HSCT beräknas till omkring X,X miljoner kronor per fall.
Kostnad per genomförd screening (total kostnad per år)	90 kronor per testad nyfödd (9, miljoner kronor enligt från PKU-laboratoriet)
Datum publicering	21 oktober 2025

Kort om sjukdomstillstånden och effekten av screening

Metakromatisk leukodystrofi (MLD) är en ärftlig, fortskridande sjukdom som drabbar hjärnans vita substans vilket leder till allvarliga neurologiska skador (4). Det är en sällsynt sjukdom och europeiska studier har uppskattat prevalensen till mellan 1 per 40 000 och 1 per 100 000 levande födda (5). En tidigare svensk studie beräknade incidensen till 1 per 58 000 levande födda (6). Socialstyrelsen bedömer därför att det kan födas mellan 0 och 5 barn totalt per år med någon form av MLD och att det blir i genomsnitt över tid två barn per år. Data från ett pågående tyskt pilotprogram för screening för MLD (7) stödjer att den totala incidensen inte förändras nämnvärt vid ett införande av screening.

MLD har fyra olika former där indelningen sker utifrån ålder vid symtomdebut (tabell 2). Insjuknande tidigt i livet är kopplat till en större svårighetsgrad av sjukdomen där den seninfantila formen har kort överlevnad utan behandling. Alla fyra former innebär dock ett sjukdomsförlopp med minskad rörelseförmåga efterhand och liksom kognitiv påverkan. För de tidigare formerna är det vanligare att sjukdomen upptäcks på grund av motoriska symtom med de senare formerna vanligen upptäcks vid utredning av kognitiv påverkan (8).

Tabell 2: Former av metakromatisk leukodystrofi, MLD.

Form Ålder vid sjukdomsdebut	Beskrivning
Seninfantil <30 månader (5)	40-60% av personer med MLD (8) Första symtom är ofta motoriska (8) Medianöverlevnad från symtomdebut 2,7 år (9)
Tidig juvenil 2,5-6 år (5)	16-35% % av personer med MLD * (8) Första symtom är ofta motoriska (8) Medianöverlevnad från symtomdebut 9 år (9)
Sen juvenil >6-16 år (5)	16-35% % av personer med MLD (*Juvenil form) (8) Första symtom är ofta kognitiva (8), motoriska symtom tillkommer senare Medianöverlevnad från symtomdebut 9 år (9)
Adult >16 år (5)	17-39% av personer med MLD (8) Första symtom är ofta kognitiva (8), motoriska symtom tillkommer senare Medianöverlevnad från symtomdebut 25 år (9)

Barn med seninfantil MLD som idag redan har utvecklat symtom när de upptäcks kliniskt behandlas kan med bästa understödjande behandling. Två nyare sjukdomsmodifierande behandlingar har på senare år förändrat utsikterna för personer som har MLD. En förutsättning är dock att den sjukdomsmodifierande behandlingen ges tidigt och helst före symtomdebut. Screening kan därför utgöra ett viktigt steg för att nå de sjukdomsmodifierande behandlingarnas potential.

Kriterium 5 beskriver närmare två sjukdomsmodifierande behandlingar, autolog hematopoetisk stamcellstransplantation med ex-vivo genterapi (HSCT-GT) och allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allogen HSCT). Barn med seninfantil eller tidig juvenil MLD som upptäcks innan symtomdebut, eller vid tidig juvenil form men endast tidiga symtom, erbjuds idag behandling med autolog hematopoetisk stamcellstransplantation med ex-vivo genterapi (HSCT-GT) med läkemedlet atidarsagen autotemcel (produktnamn Libmeldy) (10). Läkemedlet har utretts i samverkan mellan finska, norska och svenska myndigheter som ansvarar för subvention av läkemedel (samverkansprojektet FINOSE). Mot bakgrund av deras rapport rekommenderar rådet för nya terapier (NT-rådet) sedan 2023 behandling med atidarsagen autotemcel för barn i dessa grupper (11).

Resultaten i kliniska prövningar av HSCT-GT har visat effekt på överlevnad, för de barn med MLD som fått behandling jämfört med en naturalhistorikkohort av obehandlade barn, samt ingen/en lindrig sjukdomsprogression. Studien är icke-randomiserad och hade uppföljningstid på drygt 3 år i median (2, 3). Det vetenskapliga underlaget presenterar studierna närmare men den ännu begränsade uppföljningstiden innebär att bedömningar av patientnytta för hälsoekonomiska analyser som även ska väga in långtidseffekter kommer att vila på bedömningar och antaganden. Modellbaserade analyser fyller här en viktig roll där olika alternativa antaganden kan prövas mot varandra för att klargöra vilken roll osäkerhet om varaktighet av klinisk effekt kan ha.

Personer som får symtom av MLD först senare i livet, det vill säga den senjuvenila och den adulta form kan erbjudas allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Den behandlingen bör påbörjas så tidigt som möjlig för bästa effekt. Behandling med allogen HSCT kan bromsa sjukdomsförloppet men inte bota MLD (5).

Aktuellt kunskapsläge och studier som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen.

Nuläge och aktuellt screeningprogram

I dagens situation utan screening för MLD i Sverige kan den nya behandlingen med HSCT-GT ges till barn först efter att de första symtomen har visat sig. Det betyder att det kan vara för sent för behandling för de flesta barn som upptäcks kliniskt med seninfantil MLD. Det innebär även att barn som upptäcks kliniskt med den tidigt juvenila formen förväntas få en något sämre effekt än de skulle få om behandlingen ges i det presymtomatiska sjukdomsstadiet. I praktiken innebär dagens situation att det bara är yngre syskon med till barn med MLD som testas och diagnostiseras innan symtom visar sig.

Eftersom behandlingen med HSCT-GT är relativt ny och det krävs ett certifierat behandlingscenter för att utföra behandlingen finns det begränsad erfarenhet i svensk klinisk praxis hur denna behandling påverkar sjukdomsutfallet och olika insatser inom hälso- och sjukvården och andra insatser som behov av personlig assistans. Före behandlingar med HSCT-GT och allogen HSCT infördes har personer med MLD fått bästa tillgängliga understödjande behandling. Denna behandling kan även fortsättningsvis vara aktuell men ingå i annan omfattning beroende på hur framgångsrik HSCT-GT och allogen HSCT är. Det kan också vara aktuellt för personer som inte kan genomgå de nya behandlingarna av något skäl.

Ett införande av screening för MLD inom ramen för det så kallade PKU-provet av nyfödda innebär en möjlighet att tidigt upptäcka barn med MLD och förutse vilken form de troligtvis kommer att utveckla. En tidig diagnos krävs för att kunna inleda behandling med sjukdomsmodifierande behandling helst innan symtomdebut. Socialstyrelsen har utvärderat tre scenarier för upplägg av screeningprogrammet som skiljer sig åt vad gäller upplägget för att säkerställa att alla fall med seninfantil och tidig juvenil MLD hittas.

- **Scenario 1:** Omfattande rapportering där målet med screening är att hitta den absoluta majoriteten av MLD-fall.
- **Scenario 2:** Selektiv rapportering där målet är att med säkerhet hitta alla MLD-fall som kommer utveckla seninfantil eller tidig juvenil MLD och därmed vara aktuella för HSCT-GT men samtidigt sortera bort de MLD-fall som man med säkerhet vet har en sen form. Mycket låg acceptans för falskt negativa fall.

- **Scenario 3:** Restriktiv rapportering med målet att hitta MLD-fall som med säkerhet har seninfantil eller tidig juvenil MLD och därmed kan vara aktuella för HSCT-GT men säkert exkludera alla sena former av MLD. Acceptans för en högre andel falskt negativa fall.

Kriterium 6 beskriver närmare de specifika provsvar som innebär att PKU-labbet skulle larma. Där presenteras också förväntade konsekvenser av de tre scenarierna vad gäller förekomst av falskt negativa provsvar samt möjlig identifiering av faktorer som pekar på att barnet kan ha ökad risk för någon av de senare formerna av MLD och därmed skulle behöva följas upp för tidig hantering av symtomdebut. Dessa faktorer förväntas se olika ut i de tre scenarierna vilket bland annat påverkar totalt antal barn som behandlas och följs upp av hälso- och sjukvården samt hur dessa insatser ser ut. Se kriterium 6 för den kliniska beskrivningen och antaganden som presenteras närmare under beskrivningen av den hälsoekonomiska analysen

Effekt av screeningprogram

Ett screeningprogram för MLD påverkar kostnader och hälsovinster beroende på screeningen i sig men också beroende på hur behandlingsinsatser förändras för de barn med MLD som upptäcks genom screeningen jämfört med hur det skulle vara om de upptäcks kliniskt och på grund av symtom. Den viktigaste effekten av ett screeningprogram för MLD förväntas vara möjligheten att fler barn kan erbjudas behandling med HSCT-GT. Denna behandling förväntas i sin tur leda till ett mildare sjukdomsförlopp eller förhindrad sjukdomsprogression.

En annan följd av införandet av screening för MLD med PKU-provet är att även fler individer där sjukdomen debuterar senare kan hittas tidigare. Dessa individer kan då vara aktuella för regelbunden uppföljning inom hälso- och sjukvården i syfte att tidigt fånga upp symtom och att inte försena behandlingsstart när det blir nödvändigt. Ett sådant uppföljningsprogram kan betraktas som en direkt följd av screeningprogrammet och då bör kostnader och hälsovinster kopplade till detta också ingå i utvärderingen av screeningprogrammet.

I den föreliggande hälsoekonomiska utvärderingen prövar Socialstyrelsen hur ett införande av screening för MLD påverkar kostnader och livskvalitet i de tre alternativa scenarierna för screeningprogrammet jämfört med nuläget med ingen screening.

Screeningstudier

Det finns inte några randomiserade kontrollerade studier som jämför screening av nyfödda för MLD med en situation utan screening som helt bygger på klinisk upptäckt av MLD. Det är hittills ett land, Norge, som infört nationell screening för MLD. Det programmet startade i januari 2025

och det kommer att dröja innan programmet kan utvärderas (12). Det gjordes inte någon beräkning av kostnadseffektivitet i den norska utredningen.

I Tyskland pågår det ett pilotprojekt med nyföddhetsscreening för MLD. Därifrån rapporteras att det inom projektet upptäckts tre barn med MLD bland 109 259 screenade barn (7). Pilotprojektet innehåller inte någon kostnadseffektanalys.

Litteratursökningen identifierade en modellbaserad kostnadseffektanalys av screening för MLD i Storbritannien (13). Tabell 3 sammanfattar studien som rapporterar kostnadseffektiviteten för screening jämfört med ingen screening. Modellen för att analysera screening är en utveckling av den modell som låg till grund för det brittiska beslutet om subvention av HSCT-GT hos National Institute for Health and Care Excellence, NICE. I korthet antog modellen att alla personer med MLD som upptäcks genom screening skulle få behandling med HSCT-GT. Modellstudien redovisar tydligt vilka data som användes i analysen. Studien har använt motoriska milstolpar baserade på GMFC-MLD, ett kliniskt mått som beskriver motoriskfunktion (Gross Motor Function Classification. Resultaten pekade på hälsovinster i form av vunna kvalitetsjusterade levnadsår, QALY:s, jämfört med ingen screening men också högre kostnader för alla former av MLD. Analysen prövade också hur känsliga resultaten var för antagande om incidens av MLD, hur familjehistorik påverkar resultat och olika sannolikhet för sjukdomsprogression trots behandling. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår låg i studiens basanalyser i spannet mellan 29 400 brittiska pund och 35 800 brittiska pund för de olika MLD formerna. De parametrar som hade störst inverkan på bedömningen av kostnadseffektivitet var en högre diskonteringsränta och en högre andel personer med sjukdomsprogression trots behandling vilket ökade kostnaden per QALY till omkring 43 000 brittiska pund respektive omkring 60 000 brittiska pund.

Tabell 3: Översikt över granskade hälsoekonomiska studier

Studie Land	Frågeställning/design Jämförelsealternativ Typ av analys	Resursanvändning, kostnader	Effektmått, utfall	Resultat	Kommentar
Bean 2023 (13) Storbritannien	Kostnadseffektivitetstudie Screening för olika former av MLD jämfört med ingen screening Beslutsträd och Markov modell Tidshorisont: Livstid Diskonteringsränta: 1.5% för kostnader och effekter Perspektiv: Hälso- och sjukvårdsperspektiv	Resursanvändning och kostnader inklusive screening, diagnos, läkemedel, kostnader för autolog respektive allogen stamcellstransplantation, direkta kostnader relaterade till GMFC-MLD stadium	Kvalitetsjusterade levnadsår, QALY	Kostnader per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, QALY. Screening jämfört med ej screening: Alla former 33 212 £/QALY Enbart senifantil: 33 391 £/QALY Enbart presymtomatisk tidig juvenil: 29 426 £/QALY Enbart tidig symtomatisk tidig juvenil: 35 790 £/QALY Enbart sen juvenil och adult form: 35 173 £/QALY	Känslighetsanalyser visade att den beräknade kostnadseffektiviteten påverkades mycket av analysens antaganden om möjlig sjukdomsprogression trots behandling samt av den valda diskonteringsräntan. Förstaförfattaren och ytterligare tre författarna är anställda av Orchard Therapeutics, läkemedelsföretaget som säljer atidarsagene autotemcel som används vid HSCT-GT.

GMFC-MLD - Gross Motor Function Classification

Hälsoekonomisk analys

Den hälsoekonomiska analysen av nationell screening för MLD jämför alternativen:

- Screening för MLD som del av PKU-provet med efterföljande behandling av HSCT-GT eller HSCT, beroende på predicerad form av MLD ('Screening')
- Nuvarande situation med diagnos utifrån kliniska symtom och behandling med HSCT-GT eller HSCT, beroende på form av MLD och sjukdomsprogression ('Ingen screening')

För den hälsoekonomiska analysen har Socialstyrelsen utvecklat en ny modell som i sina hälsotillstånd fångar skillnader i motoriska färdigheter hos personer med MLD beroende på tid för diagnos och behandlingsmöjligheter. Uppgifter från den publicerade litteraturen inklusive det som beskrivs i Socialstyrelsens vetenskapliga underlag i kriterium 5 har använts som utgångspunkt för design av analysen. Modellen beräknar hälsovinster utifrån uppgifter från kliniska prövningar och den publicerade vetenskapliga litteraturen. Analysen bygger även på ett flertal antaganden och bedömningar som arbetats fram tillsammans med Socialstyrelsens projektgrupp.

Metod

En modell i form av ett beslutsträd som följer progression genom olika hälsotillstånd utvecklades för att analysera hur ett införande av nyföddhetsscreening för MLD skulle påverka livskvalitet och kostnader. Modellens två jämförelsealternativ screening respektive ingen screening innebär att MLD identifieras vid olika tidpunkt och det leder till att olika behandlingsval är möjliga.

Modellen är en förenkling som ska fånga den motoriska påverkan hos personer med MLD. Kognitiv påverkan återspeglas i livskvalitetsvikter. Hittills finns begränsat med forskningsresultat om personer med MLD och olika behandlingar. Bland annat saknas det data på livslång uppföljning av behandlade personer med MLD. Analysen stödjer sig därför även på kliniskt förankrade antaganden när det inte finns publicerad forskning.

Modellen delar upp livslängden i kortare tidsperioder, så kallade cykler, där varje cykel är en månad. Denna längd valdes för att fånga en möjlig snabb motorisk förändring i framför allt de tidiga formerna av MLD när de första symptomen väl har visat sig. Analysen använde en tidshorisont av 80 år.

Sjukdomens progressiva natur speglas av att individerna kan passera genom upp till sju nivåer av motorisk påverkan. I modellen kan individernas hälsotillstånd bara försämrats över tid. Den motoriska påverkan modelleras baserade på det sjukdomsspecifika måttet GMFC-MLD (Gross Motor Function Classification, tabell 4), som har använts i kliniska prövningar och i litteraturen för alla behandlingsalternativ. Förflyttning mellan GMFC hälsotillstånden baseras på tid till progression till nästa GMFC nivå och skiljer sig mellan screening/ingen screening beroende på behandling.

Tabell 4: GMFC-MLD

Hälsostadium	Beskrivning
GMFC 0	Går utan stöd, för åldern normalt
GMFC 1	Går utan stöd, men sämre
GMFC 2	Går med stöd, <5 steg utan stöd
GMFC 3	Sitter utan stöd och förflyttar sig krypande/rullande
GMFC 4	Sitter utan stöd eller förflyttar sig krypande/rullande
GMFC 5	Ingen förflyttning, ej sittande. Har huvudkontroll
GMFC 6	Som 5 men har inte längre huvudkontroll

GMFC-MLD - Gross Motor Function Classification

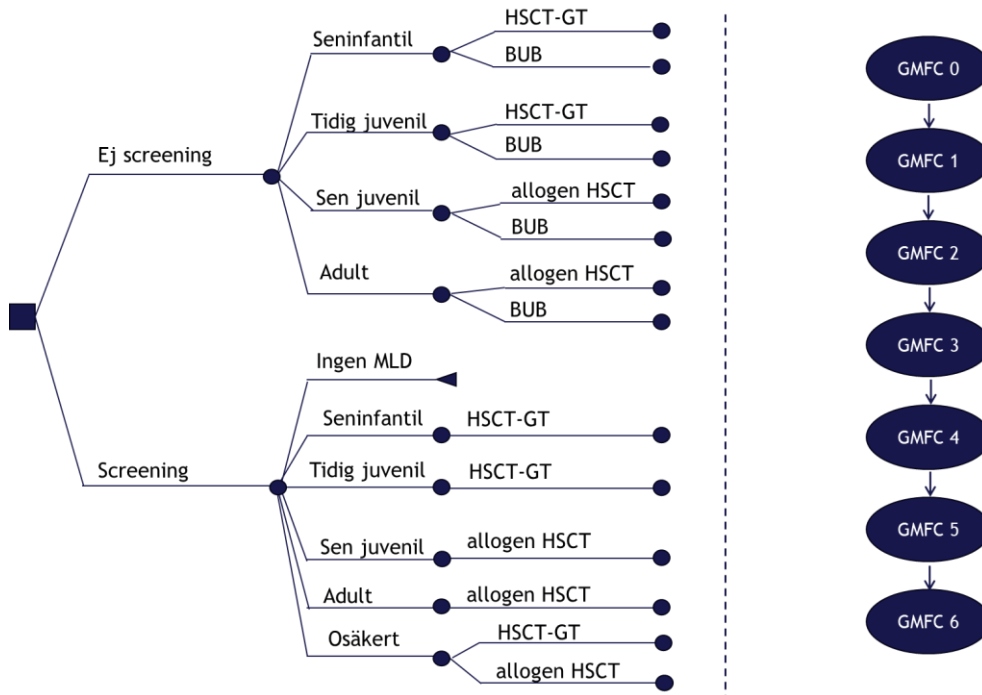
Källa: Översättning hämtad från underlagsrapport från Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, SBU, till Socialstyrelsen inom ramen för projektet.

I kliniska studier mäts sjukdomsprogression även med olika mått på kognitiva påverkan av personer med MLD, som exempelvis Expressive Language Function Classification in MLD (ELFC-MLD) (14, 15) eller Bayley Scale of Infant Development (BSID) (2). Den hälsoekonomiska modellen har förenklat effekter på kognitiv påverkan genom att förväntad påverkan på livskvalitet vid olika GMFC-tillstånd samt som en engångseffekt som kan läggas till.

I en känslighetsanalys prövas också att koppla kostnader till kognitiv påverkan i de senare MLD formerna. Modellen inkluderar även skillnader i mortalitet vid ingen screening och screening. Mortalitet modelleras baserat på medianöverlevnad sedan diagnos, som antas skilja sig mellan screening och ingen screening liksom mellan behandlade och obehandlade personer med MLD.

Figur 1 presenterar en modellskiss. Beslutsträdet till vänster i figuren används för att fördela personer med MLD på åtgärderna i 'Ej screening' respektive 'Screening', det vill säga HSCT-GT, allogen HSCT eller bästa understödjande behandling (BUB). Personer med MLD progredierar sedan genom GMFC-MLD nivåer (till höger i bilden) som är förknippade med olika kostnader och livskvalitet beroende på nivå.

Figur 1: Modellskiss



För att implementera de tidigare nämnde tre scenarion antas olika fördelningar av personer med MLD i screeningarmen av modellen. Dessa fördelningar presenteras nedan i tabell 5.

Tabell 5: Antal i personer med MLD som identifieras per år samt fördelning av form av MLD. Modellens antaganden per screeningsscenario samt med uppdelning på testresultat med säkerhet och osäkra testresultat.

	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Antal personer med MLD	2	2	1
Andel som identifieras med säkerhet. Procent			
Seninfantil	50	60	80
Tidig juvenil	15	25	20
Senjuvenil	10	0	0
Adult	10	0	0
Form av MLD formen som inte kan bestämmas med säkerhet utifrån testresultat	15	15	0
Summa	100	100	100
Antagande om MLD form för dem som inte kan bestämmas med säkerhet. Procent av alla med osäkerbestämning			
Seninfantil	60	70	0

	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Tidig juvenil	20	30	0
Senjuvenil	10	0	0
Adult	10	0	0
Summa	100	100	0

Effektdata

Motorisk påverkan

Sjukdomsprogression speglas i modellen av att individer förflyttar sig till nästa GMFC hälsostadium. Alla personer antas vara i GMFC 0 vid födelsen, men förflyttar sig därifrån vid olika ålder beroende på form av MLD och vilka behandlingar som är möjliga. Det finns en del resultat från kliniska studier och dessa har diskuterats tillsammans med Socialstyrelsens projektgrupp. Screening skulle innebära att tidpunkten för diagnos inträffar tidigt i livet för alla screeningupptäckta medan dagens situation innebär att personer diagnosticeras först efter symtomdebut. Hälsostadium vid upptäckt och diagnos påverkar då vilken behandling som är möjlig, det vill säga bästa möjliga underhållsbehandling (BUB), HSCT-GT eller allogen HSCT. Detta påverkar i sin tur förväntad sjukdomsprogression.

Tabell 6 visar sjukdomsprogression i en situation utan screening och där personer som upptäcks får bästa underhållsbehandling. Individerna flyttar över till GMFC 1 samtidigt som den genomsnittliga åldern där första symtomen visar sig (5, 8). För individer med seninfantil och tidig juvenil MLD baserades ålder vid inträde i följande GMFC stadier på tiden som personer med MLD spenderar i respektive GMFC stadium som rapporterats i litteraturen (1). Individer med sen juvenil MLD antogs ha samma tid i respektive GMFC stadium individer med tidig juvenil MLD. Individer med adult MLD antogs stanna i varje GMFC nivå i sex månader.

Tabell 6: Sjukdomsprogression vid ingen screening och utan sjukdomsmodifierande behandling (HSCT-GT, allogen HSCT): Ålder i månader vid förflyttning mellan hälsostadier mätt med GMFC-MLD.

Hälsostadium	Seninfantil	Tidig juvenil	Sen juvenil	Adult
GMFC 0	0	0	0	0
GMFC 1	18	51	132	312
GMFC 2	26	78	159	318
GMFC 3	30	80	161	324
GMFC 4	34	81	162	330

Hälsostadium	Seninfantil	Tidig juvenil	Sen juvenil	Adult
GMFC 5	38	83	164	336
GMFC 6	40	95	176	342

GMFC-MLD = Gross Motor Function Classification. HSCT-GT - autolog hematopoetisk stamcellstransplantation med ex-vivo genterapi. HSCT - stamcellstransplantation.

¹ Baserat på Kehrer 2011 (1) och antaganden i samråd med Socialstyrelsens projektgrupp.

² Baserat på Kehrer 2011 (1) och genomsnittlig ålder vid symtomdebut från Laugwitz 2024 (5).

³ Baserat på ålder vid symtomdebut från Laugwitz 2024 (5); längd samma som tidig juvenil.

⁴ Baserat på ålder vid symtomdebut från Chang 2024 24 (8); längd antas vara 6 månader.

Utan screening diagnostiseras personer med MLD kliniskt och behandlingar som är möjliga styrs av hur långt sjukdomspåverkan gått.

Behandlingsmöjligheterna styr i sin tur fortsatt förväntad progression. Tabell 7 visar antaganden med stöd i litteraturen och efter samråd med Socialstyrelsens projektgrupp. Den visar vid vilka åldrar, mätt i månader, som modellen har antagit att sjukdomsprogressionen sker.

Individer med seninfantil MLD antogs inte få någon behandling utöver bästa understödsbehandling. Detta baserades på dagsläget i svensk klinisk praxis där personer med MLD upptäcks försent och därför inte är aktuella för HSCT-GT eller allogen HSCT.

- För individer med tidig juvenil MLD antogs att hälften skulle kunna få behandling med HSCT-GT,
- För individer med senjuvenil och adult MLD antogs hälften skulle kunna få behandling med allogen HSCT.

Behandlingen antogs kunna sättas in så fort de första symtomen visar sig och antogs kunna ske samtidigt som personen inträdde i GMFC 1 (jämför tabell 5). Grundanalysen antog vidare att den sjukdomsmodifierande behandlingen bromsade in sjukdomsprogressionen helt för de personer som får den. Eftersom det bara är hälften av personerna som blir aktuella för behandlingen begränsas de möjliga hälsovinster.

Tabell 7: Sjukdomsprogression vid ingen screening och med sjukdomsmodifierande behandling med HSCT-GT eller allogen HSCT: Ålder i månader vid förflyttning mellan hälsostadier mätt med GMFC-MLD.

Hälsostadium	Seninfantil ¹	Tidig juvenil ²	Sen juvenil ²	Adult ²
GMFC 0	0	0	0	0
GMFC 1	18	51	132	312
GMFC 2	26	960	960	960
GMFC 3	36	-	-	-
GMFC 4	43	-	-	-

Hälsostadium	Seninfantil ¹	Tidig juvenil ²	Sen juvenil ²	Adult ²
GMFC 5	47	-	-	-
GMFC 6	51	-	-	-

GMFC-MLD - Gross Motor Function Classification. HSCT-GT - autolog hematopoetisk stamcellstransplantation med ex-vivo genterapi. HSCT - stamcellstransplantation.

¹ Baserat på Kehrer 2011 (1) och antaganden i samråd med Socialstyrelsens projektgrupp.

² Antaganden i samråd med Socialstyrelsens projektgrupp.

Slutligen antar modellanalysen att alla individer som upptäcks genom screening kommer att kunna behandlas med sjukdomsmodifierande behandling. Det innebär att individer med seninfantil och tidig juvenil MLD behandlas med HSCT-GT och individer med sen juvenil eller adult MLD behandlas med allogen HSCT. Screening och tidig behandling antogs därför i grundanalysen innebära att alla individer identifieras i screeningen kommer att kunna undvika sjukdomsprogression och därmed förbli i hälsostadiet GMFC 0 hela livet. Antagandet gjordes i samråd med Socialstyrelsens projektgrupp och är i linje med resultat från kliniska prövningar av personer med MLD som behandlas presymtomatiskt (2).

Mortalitet

Det finns begränsat med information om överlevnad av individer med MLD och modellanalysen bygger därför på antaganden kopplat till tillgång till behandling.

- Ingen screening och för personer med enbart bästa möjliga underhållsbehandling baseras medianöverlevnaden på bedömning från litteraturen (9).
- Ingen screening och för personer med sjukdomsmodifierande behandling antogs genomsnittsöverlevnaden vara 20 år längre jämfört med obehandlade personer i samråd med Socialstyrelsens projektgrupp.
- För behandlade personer med screening antogs överlevnaden vara samma som den svenska normalpopulationen (16) om ingen sjukdomsprogression sker för dessa individer.

Känslighetsanalysen (Analys E) provar ett alternativt underlag för överlevnad för personer utan annat än bästa underhållsbehandling.

Tabell 9: Medianöverlevnad från symtomdebut/diagnos. Antal år.

MLD form	Ingen screening		Med screening
	Bästa underhålls-behandling ¹	Sjukdomsmodifierande behandling möjlig ²	Tidig sjukdomsmodifierande behandling av alla screeningupptäckta ³
Seninfantil	2,7	22,7	83,8
Tidig juvenil	7	27	83,8

MLD form	Ingen screening		Med screening
	Bästa underhålls-behandling ¹	Sjukdomsmodifierande behandling möjlig ²	Tidig sjukdomsmodifierande behandling av alla screeningupptäckta ³
Sen juvenil	11	31	83,8
Adult	25	45	83,8

¹ Baserat på Mahmood (9).

² Antagande i samråd med Socialstyrelsens projektgrupp.

³ Samma som befolkningens medellivslängd enligt Statistiska centralbyrån (17). Antaganden i samråd med Socialstyrelsens projektgrupp.

Hälsorelaterad livskvalitet

Den brittiska studien av kostnadseffektivitet för screening för MLD (13) redogör för livskvalitetsvikter för olika GMFC stadier för seninfantil och tidig juvenil MLD. Det gick dock inte att hitta studier som undersökt livskvalitet med mått anpassade för hälsoekonomiska utvärderingar som rapporterad data för sena MLD former. Uppskattningar av livskvalitetsvikter för sen juvenil och adult MLD baseras därför på antagandet att livskvalitetsvikter för individer med tidig juvenil MLD med moderat kognitiv påverkan i den brittiska studien är representativa för individer med sen juvenil och adult MLD. Livskvalitetsvikter som användes i modellanalysens grundscenario presenteras i tabell 10.

Tabell 10: Livskvalitetsvikt per GMFC stadium och för MLD former

Hälsostadium	Seninfantil ¹	Tidig juvenil ¹	Sen juvenil ²	Adult ²	Anhöriga ³
GMFC 0	0,86	0,86	0,75	0,75	0
GMFC 1	0,71	0,91	0,63	0,63	0
GMFC 2	0,44	0,84	0,56	0,56	0
GMFC 3	-0,04	0,38	0,10	0,10	-0,108
GMFC 4	-0,13	0,00	-0,16	-0,16	-0,108
GMFC 5	-0,20	-0,08	-0,25	-0,25	-0,108
GMFC 6	-0,27	-0,13	-0,29	-0,29	-0,108

GMFC-MLD - Gross Motor Function Classification

¹ Antaganden baserade på Bean 2024 (13) Table 4 och samråd med Socialstyrelsens projektgrupp.

² Antagande i linje med tidig juvenil MLD och moderat kognitiv påverkan i Bean 2024 (13) Table 4.

³ Bean 2024 (13) Table 5

Resursutnyttjande och kostnader

En litteratursökning för uppskattningar av resursförbrukning för individer med MLD fann ett mindre antal studier med relevant information. Två

artiklar rapporterade information om resursförbrukning (18, 19) dock utan att koppla information om resursförbrukningen till individens GMFC nivåer.

Denna analys stödjer sig därför på uppskattningar från PKU-laboratoriet för resursförbrukning relaterad till screeningprocessen, antaganden som gjorts i samråd med Socialstyrelsens projektgrupp, FINOSE rapporten (20), Socialstyrelsen (21) och Södra Sjukvårdsregionens prislista (22) för att uppskatta resursförbrukning relaterad till behandling, monitorering och bedömningar, GMFC nivåer (inklusive personlig assistans) och anhörigas påverkan. Tabell 11 sammanfattar resursförbrukning och kostnader i hälso- och sjukvården på grund av screening, diagnos och initial behandling som ingår i analysen.

Tabell 11: Resursutnyttjande kopplat till diagnos och initial behandling. Enhetskostnader i hälso- och sjukvården.

Resurs	Beskrivning	Enhetskostnad kronor	Referens
Screening	PKU-labbets merkostnader beräknade som årskostnad inklusive avskrivningar och förbrukningsmaterial. Omfattar alla tre steg (slufatidanaly, enzymsaktivitetsmätning av Arylsulfatas A, genetisk analys av ARSA-genen) Instrument (exempelvis inköp av ny massspektrometri, sekvenator), service, analyskit, personal, lokaler samt overhead	9 000 000 kr	PKU-laboratoriets beräkning
Klinisk diagnos	Besök hos barnläkare och barnneurolog, MRT av hjärna + dagvårdsbesök, neurometabol provtagning utan genetik och parallel genetik	117 042 kr	Socialstyrelsens projektgrupp
Behandling med HSCT-GT	Läkemedel samt administrering (leukaferes, konditionering, administration, hospitalisering och uppföljning efter transplantation)	37 139 371 kr	FINOSE (20)
Behandling med allogen HSCT	Enligt DRG	1 500 000 kr	Södra Sjukvårdsregionen prislista (22), Socialstyrelsens projektgrupp
Kort bedömning innan behandlingsstart	Besök hos barnneurolog	5 145 kr	Socialstyrelsens projektgrupp
Omfattande bedömning innan behandlingsstart	Två vård dygn med tillhörande omvårdnadskostnader, läkarbesök, multiprofessionellt team	48 597 kr	Socialstyrelsens projektgrupp

Tabell 12 redovisar årliga kostnader kopplade GMFC stadium och ålder som hämtats från FINOSE rapporten (20) och uppdaterats till svenska kronor för år 2024 (23, 24).

Tabell 12: Kostnad per år för resursanvändning i hälso- och sjukvården kopplat till GMFC-stadium och ålder. Underlag från FINOSE (20) omräknat till svenska priser för 2024.

Hälsostadium	Ålder ¹	Kostnad
GMFC 0	0–5 år	17 010 kr
	5–18 år	17 010 kr
	18+ år	13 704 kr
GMFC 1	0–5 år	28 195 kr
	5–18 år	28 195 kr
	18+ år	22 905 kr
GMFC 2	0–5 år	38 162 kr
	5–18 år	38 162 kr
	18+ år	33 035 kr
GMFC 3	0–5 år	102 816 kr
	5–18 år	102 816 kr
	18+ år	97 512 kr
GMFC 4	0–5 år	128 566 kr
	5–18 år	128 566 kr
	18+ år	123 249 kr
GMFC 5	0–5 år	285 980 kr
	5–18 år	285 980 kr
	18+ år	280 648 kr
GMFC 6	0–5 år	419 355 kr
	5–18 år	419 355 kr
	18+ år	413 230 kr

GMFC-MLD = Gross Motor Function Classification.

¹ Åldersintervaller motsvarar intervallerna som angavs i FINOSE rapporten. I beräkningarna implementerades intervallerna som 0–4, 5–17 och 18+ år.

Indirekta kostnader relaterade till påverkan av anhöriga presenteras i tabell 13. Kostnader från FINOSE rapporten har uppdaterats till svenska kronor för år 2024 (23, 24).

Tabell 13: Indirekta kostnader

Resurs	Kostnad	Referens
GMFC 0	0 kr	FINOSE (20)
GMFC 1	815 kr	FINOSE (20)
GMFC 2	815 kr	FINOSE (20)
GMFC 3	18 684 kr	FINOSE (20)
GMFC 4	18 684 kr	FINOSE (20)
GMFC 5	39 488 kr	FINOSE (20)
GMFC 6	39 488 kr	FINOSE (20)

Resultat

Socialstyrelsen har valt att presentera tre grundscenarion samt känslighetsanalyser som varierar antaganden om hälsovinster och kostnader för screening för MLD jämfört med nuläget utan screening där diagnosen ställs efter att de första symtomen har visat sig. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) vid införande av screening uppgår till 1,8 miljoner kronor, 2,4 miljoner kronor och 2,7 miljoner kronor för respektive screeningsscenario 1, 2 och 3 jämfört med nuläget utan screening.

För screeningsscenario 1 varierar kostnaderna per QALY från ca 550 000 kr till 3,5 miljoner kronor. För screeningsscenario 2 kan det observeras en variation från 1 till 4,5 miljoner kronor och för screeningsscenario 3 från 1,5 till 5,2 miljoner kronor.

De främsta osäkerheter i analysen berör långtidseffekten av behandlingen samt överlevnaden för personer med MLD.

Grundscenariot

Resultaten för grundscenarion redovisas för screeningprogram enligt Socialstyrelsens tre scenarier för vilka individer PKU-laboratoriet rapportera ut resultat:

- **Scenario 1:** Omfattande rapportering där målet med screening är att hitta den absoluta majoriteten av MLD-fall.
- **Scenario 2:** Selektiv rapportering där målet är att med säkerhet hitta alla MLD-fall som kommer utveckla seninfantil eller tidig juvenil MLD och därmed vara aktuella för HSCT-GT men samtidigt sortera bort de MLD-fall som man med säkerhet vet har en sen form. Mycket låg acceptans för falskt negativa fall.

- **Scenario 3:** Restriktiv rapportering med målet att hitta MLD-fall som med säkerhet har seninfantil eller tidig juvenil MLD och därmed kan vara aktuella för HSCT-GT men säkert exkludera alla sena former av MLD. Acceptans för en högre andel falskt negativa fall.

Dessa scenarier påverkar hur många barn hittas per år och vilken form av MLD barnen kommer att få (tabell 5).

Resultattabellerna för de tre grundscenarierna (tabell 14–16) redovisar kostnader, hälsovinster (QALY) och kostnadseffektivitet på lång sikt (80 år om inte annat anges). Resultaten presenteras som genomsnittliga kostnader och QALY:s per person.

Skillnaden i kostnader för screeningsscenario 1 är ca 47 miljoner kronor. Största kostnadsposten är läkemedelskostnader, som är högre för screening jämfört med ingen screening och beror på kostnaderna för behandling med HSCT-GT. Näststörsta kostnadspost är kostnader relaterade till GMFC, där även personlig assistans ingår. Dessa är högre för ingen screening jämfört med screening och reflekterar å ena sidan att behandling som ges när symtom redan har visat sig leder till att personer med MLD förblir i ett högre GMFC stadium. Å andra sidan reflekterar kostnaderna att till följd av de högre GMFC stadierna uppstår det högre kostnader för samhället. Med hänsyn till livskvalitet kan iakttas skillnaden i QALYs är mycket högt med 24,77 QALYs. Detta pekar på den låga livskvaliteten som framförallt obehandlade barn med en tidig form av MLD har. Kostnader per QALY för screeningsscenario 1 uppgår till 1 901 182 kr.

För screeningsscenario 2 ökar kostnadsskillnaden jämfört med screeningsscenario 1, till ca 61 miljoner kronor. Denna ökning beror framförallt på en ökning av läkemedelskostnaderna. Även en mindre ökning i QALY skillnaden kan observeras, till 25,8 QALYs. Som i första scenariot är det framförallt läkemedelskostnader följt av kostnader för hälsostadier som driver kostnaderna. Screeningsscenario 2 uppskattas leda till en kostnad per QALY av 2 391 462 kr.

I screeningsscenario 3 minskar kostnadsskillnaden jämfört med de andra två screeningsscenarier till ca 36 miljoner kronor. Även skillnaden i QALYs minskar, till 12,9 QALYs. En anledning till dessa skillnader kan vara att färre barn med MLD upptäcks i detta scenario (1 istället för 2). Kostnaden per QALY i detta scenario är 2 742 377 kr.

Tabell 14: Resultat grundanalys för screeningsscenario 1

2 barn screeningupptäcks per år, varav 50% är seninfantila, 15% är tidig juvenila, 10% är sen juvenila, 10% är adulta och 15% är osäkra. Kostnader och effekter diskonteras med 3% procent. Tidshorisonten i grundanalysen är 80 år.

	Screening	Ingen screening	Ökning/ Minskning
Hälso- och sjukvård (direkta kostnader)	73 568 721 kr	25 854 950 kr	47 713 771 kr
Screening	9 000 000 kr	0 kr	9 000 000 kr
Klinisk diagnos	0 kr	234 084 kr	-234 084 kr
Läkemedel	56 572 009 kr	6 712 698 kr	49 859 311 kr
Monitorering	208 601 kr	0 kr	208 601 kr
Hälsostadier (GMFC)	7 788 111 kr	19 525 480 kr	-11 737 369 kr
Indirekta kostnader	kr	1 485 365 kr	-1 485 365 kr
Totala kostnader	73 568 721 kr	27 957 627 kr	46 611 094 kr
Levnadsår	60,28	22,31	37,97
Kvalitetsjusterade levnadsår, QALYs	33,92	9,14	24,77
Kostnad per vunnet levnadsår			1 201 188 kr
Kostnad per vunnet QALY			1 841 221 kr
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			1 901 182 kr

Tabell 15: Resultat grundanalys för screeningsscenario 2

2 barn screeningupptäcks per år, varav 60% är seninfantila, 25% är tidig juvenila och 15% är osäkra. Kostnader och effekter diskonteras med 3% procent. Tidshorisonten i grundanalysen är 80 år.

	Screening	Ingen screening	Ökning/ Minskning
Hälso- och sjukvård (direkta kostnader)	89 657 891 kr	26 472 262 kr	63 185 629 kr
Screening	9 000 000 kr	0 kr	9 000 000 kr
Klinisk diagnos	0 kr	234 084 kr	-234 084 kr
Läkemedel	72 750 848 kr	6 712 698 kr	66 038 150 kr
Monitorering	118 933 kr	0 kr	118 933 kr
Hälsostadier (GMFC)	7 788 111 kr	19 525 480 kr	-11 737 369 kr
Indirekta kostnader	0 kr	1 485 365 kr	-1 485 365 kr
Totala kostnader	89 657 891 kr	27 957 627 kr	61 700 264 kr

	Screening	Ingen screening	Ökning/ Minskning
Levnadsår	60.58	22.31	37.27
Kvalitetsjusterade levnadsår, QALYs	34.94	9.14	25.80
Kostnad per vunnet levnadsår			1 612 107 kr
Kostnad per vunnet QALY			2 391 462 kr
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			2 449 034 kr

Tabell 16: Resultat grundanalys för screeningsscenario 3

1 barn screeningupptäcks per år, varav 80% är seninfantila och 20% är tidig juvenila. Kostnader och effekter diskonteras med 3% procent. Tidshorisonten i grundanalysen är 80 år.

	Screening	Ingen screening	Ökning/ Minskning
Hälo- och sjukvård (direkta kostnader)	49 355 791 kr	12 927 475 kr	36 428 316 kr
Screening	9 000 000 kr	0 kr	9 000 000 kr
Klinisk diagnos	0 kr	117 042 kr	-117 042 kr
Läkemedel	36 402 715 kr	3 356 349 kr	33 046 366 kr
Monitorering	59 021 kr	0 kr	59 021 kr
Hälsostadier (GMFC)	3 894 055 kr	9 454 084 kr	-5 560 029 kr
Indirekta kostnader	0 kr	742 682 kr	-742 682 kr
Totala kostnader	49 355 791 kr	13 670 158 kr	35 685 634 kr
Levnadsår	33,16	11,16	22,00
Kvalitetsjusterade levnadsår, QALYs	17.47	4.57	12.90
Kostnad per vunnet levnadsår			1 608 049 kr
Kostnad per vunnet QALY			2 742 377 kr
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			2 799 949 kr

Känslighetsanalyser

Ett antal känslighetsanalyser har utförts. Tabell 17 beskriver hur analyserna har utformats och vilka parametrar som har förändrats.

Tabell 17: Beskrivning känslighetsanalyser

Analys	Grundanalys	Känslighetsanalys
Analys A: Inga negativa nyttovikter	Se tabell 9	Ett mer konservativt antagande om storlek på möjliga hälsovinster. Alla negativa värden sätts på 0
Analys B: 10%/20%/30% rabatt på förpackningspris för HSCT-GT	35 810 725 kr	Regionerna har en konfidentiell prisöverenskommelse för HSCT-GT. Analysen testar olika rabattnivåers påverkan på värdering av screening Antagna priser: 32 229 653 kr/28 648 580 kr/ 25 067 508 kr
Analys C: Tidshorisont	80 år	Kortare tidshorisont eftersom långtidsuppföljning inte finns än. 15 år
Analys D: Avtagande effekt av behandling	Effekt av behandling med HSCT-GT och allogen HSCT kvarstår livet ut efter behandling	Mer konservativt antagande om hälsovinster eftersom det inte finns studier av långsiktiga hälsovinster. Avtagande av kliniskt effekt för alla behandlingar efter 15 år (4-5 år i varje GMFC nivå)
Analys E: Medianöverlevnad av obehandlade individer med seninfantil MLD	2,7 år medianöverlevnad	Medianöverlevnad från Fumagalli et al. (25) 8,42 år
Analys F: Kostnader för screening	9 000 000 kr	Låga kostnader för screeningprogrammet 5 000 000 kr
Analys G: Kostnader för kognitiv påverkan inkluderade	Inte inkluderade	Effekt av kognitiv påverkan också på kostnadssidan, exempelvis för ökat stöd för vardagliga aktiviteter och omsorg. 660 000 kr per år för obehandlade personer med MLD och 330 000 kr för personer med MLD med behandling Kostnaderna appliceras under 7,5 år för personer med sen juvenil MLD och under 12,5 år för personer med adult MLD

Resultaten för känslighetsanalyserna för screeningsscenarier 1 till 3 redovisas i tabell 18–20. Analyserna visar en likartad struktur för resultat för alla tre screeningsscenarier. Alternativt antagande om medianöverlevnad för barn med seninfantil MLD som endast får bästa underhållsbehandling (Analys E) har en störst effekt på den beräknade kostnadseffektiviteten. En ökad överlevnad utan screening, och därmed mindre livskvalitetsförluster i nuläget eftersom barnet lever längre och befinner sig också längre också i GMFC stadier med högre, beräknas mer än halvera de inkrementella kostnaderna.

Andra parametrar med stor påverkan är tidshorisonten (Analys C) och om behandlingseffekten skulle börja avta efter 15 år (Analys D). I dessa analyser beräknas livstidskostnaderna nästan fördubblas. Medan en ökad medianöverlevnaden leder till totalt fler kvalitetsjusterade levnadsår (QALY), minskar antalet kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) i de andra två analyserna. Priset på HSCT-GT (Analys B) påverkar också den beräknade kostnadseffektkvoten. Dock är påverkan inte lika stor som för analyserna E, C och D.

Sammantaget visar de genomförda känslighetsanalyserna att de osäkerheter som finns kring data och de antaganden som analyserna behövt göra har stor betydelse för den beräknade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår

- Screeningsscenario 1: mellan 550 000 kronor och 3,5 miljoner kronor.
- Screeningsscenario 2: mellan 1 miljoner kronor och 4,5 miljoner kronor
- Screeningsscenario 3: mellan 1,5 miljoner kronor och 5,2 miljoner kronor.

Förutom känslighetsanalys E om medianöverlevnad i screeningsscenario 1 ligger alla beräkningar av kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår över 1 miljon kronor.

Tabell 18: Resultat känslighetsanalyser för screeningsscenario 1

2 barn screeningupptäcks per år, varav 50% är seninfantila, 15% är tidig juvenila, 10% är sen juvenila, 10% är adulta och 15% är osäkra. Kostnader och effekter diskonteras med 3% procent. Tidshorisonten i grundanalysen är 80 år.

		+/- Kostnader	+/- QALY:s	Kostnad/ QALY
Grundscenario		47 096 459 kr	24,77	1 901 182 kr
Grundscenario med indirekta kostnader		45 611 094 kr	24,77	1 841 221 kr
Analys A (Nyttovikter)	Inga negativa värden	47 096 459 kr	23,39	2 013 478 kr
		45 611 094 kr	23,39	1 949 975 kr
Analys B (förpackning spris HSCT- GT)	10%	42 322 644 kr	24,77	1 708 473 kr
		40 837 280 kr	24,77	1 648 512 kr
	20%	37 548 830 kr	24,77	1 515 765 kr
		36 063 465 kr	24,77	1 455 804 kr
	30%	32 775 015 kr	24,77	1 323 056 kr
		31 289 650 kr	24,77	1 263 095 kr
Analys C (tidshorisont)	15 år	46 537 774 kr	13,17	3 533 851 kr
		45 084 916 kr	13,17	3 423 528 kr
		58 976 110 kr	16,73	3 526 040 kr

		+/- Kostnader	+/- QALY:s	Kostnad/ QALY
Analys D (avtagande behandlingseffekt)	15 år, 4-5 år per GMFC nivå	57 547 312 kr	16,73	3 440 616 kr
Analys E (medianöverlevnad seninfantil)	8,42 år	18 639 929 kr	27,43	679 595 kr
		15 048 778 kr	27,43	548 665 kr
Analys F (Screeningkostnader)	5 000 000 kr	43 096 459 kr	24,77	1 739 711 kr
		41 611 094 kr	24,77	1 679 750 kr
Analys G (Kostnader för kognitiv påverkan)	660 000kr/ 330 000 kr	46 634 459 kr	24,77	1 882 532 kr
		45 149 094 kr	24,77	1 822 571 kr

Tabell 19: Resultat känslighetsanalyser för screeningsscenario 2

2 barn screeningupptäcks per år, varav 60% är seninfantila, 25% är tidig juvenila och 15% är osäkra. Kostnader och effekter diskonteras med 3% procent. Tidshorisonten i grundanalysen är 80 år.

		+/- Kostnader	+/- QALY:s	Kostnad/ QALY
Grundscenario		63 185 629 kr	25,80	2 449 034 kr
Grundscenario med indirekta kostnader		61 700 264 kr	25,80	2 391 462 kr
Analys A (Nyttovikter)	Inga negativa värden	63 185 629 kr	24,42	2 587 600 kr
		61 700 264 kr	24,42	2 526 771 kr
Analys B (förpackningspris HSCT-GT)	10%	56 801 018 kr	25,80	2 201 571 kr
		55 315 653 kr	25,80	2 143 999 kr
	20%	50 416 406 kr	25,80	1 954 107 kr
		48 931 041 kr	25,80	1 896 535 kr
	30%	44 031 794 kr	25,80	1 706 644 kr
		42 546 429 kr	25,80	1 649 072 kr
Analys C (tidshorisont)	15 år	62 626 944 kr	13,78	4 544 274 kr
		61 174 086 kr	13,78	4 438 853 kr
Analys D (avtagande behandlingseffekt)	15 år, 4-5 år per GMFC nivå	75 065 280 kr	17,64	4 256 352 kr
		73 636 482 kr	17,64	4 175 336 kr

		+/- Kostnader	+/- QALY:s	Kostnad/ QALY
Analys E (medianöverlevnad seninfantil)	8,42 år	34 729 099 kr	28,46	1 220 448 kr
		31 137 948 kr	28,46	1 094 248 kr
Analys F (Screeningkostnader)	5 000 000 kr	59 185 629 kr	25,80	2 293 997 kr
		57 700 264 kr	25,80	2 236 425 kr

Tabell 20: Resultat känslighetsanalyser för screeningsscenario 3

1 barn screeningupptäcks per år, varav 80% är seninfantila och 20% är tidig juvenila.

Kostnader och effekter diskonteras med 3% procent. Tidshorisonten i grundanalysen är 80 år.

		+/- Kostnader	+/- QALY:s	Kostnad/ QALY
Grundscenario		36 428 316 kr	12,9	2 799 949 kr
Grundscenario med indirekta kostnader		35 685 634 kr	12,9	2 742 377 kr
Analys A (Nyttovikter)	Inga negativa värden	36 428 316 kr	12,21	2 958 370 kr
		35 685 634 kr	12,21	2 897 541 kr
Analys B (förpackningspris HSCT-GT)	10%	33 233 379 kr	12,90	2 552 282 kr
		32 490 696 kr	12,90	2 494 710 kr
	20%	30 038 441 kr	12,90	2 304 614 kr
		29 295 759 kr	12,90	2 247 043 kr
	30%	26 843 504 kr	12,90	2 056 947 kr
		26 100 822 kr	12,90	1 999 375 kr
Analys C (tidshorisont)	15 år	35 840 317 kr	6,89	5 201 219 kr
		35 113 888 kr	6,89	5 095 798 kr
Analys D (avtagande behandlingseffekt)	15 år, 4-5 år per GMFC nivå	42 368 141 kr	8,56	4 911 310 kr
		41 653 742 kr	8,56	4 827 890 kr
Analys E (medianöverlevnad seninfantil)	8,42 år	22 200 051 kr	13,37	1 660 882 kr
		20 404 475 kr	13,37	1 526 547 kr
Analys F (Screeningkostnader)	5 000 000 kr	32 428 316 kr	12,90	2 489 874 kr
		31 685 634 kr	12,90	2 432 303 kr

Osäkerheter

Analyserna bygger på ett flertal antaganden. Eftersom de kliniska studierna endast följt behandlingseffekter i några år (3,16 år, variationsbredd: 0,64–7,51) (2, 3)) finns det inte säkra prognoser för behandlingseffekt och effekt på överlevnad på lång sikt. Den hälsoekonomiska utvärderingen har prövat antagande om behandlingseffekt och överlevnad för de svårast drabbade individerna och resultaten pekar i samtliga fall på hälsovinster, även på kortare sikt.

Modellanalyserna har använt antagandet att klinisk diagnos ställs i samband med att de första symtomen visar sig, det vill säga ålder vid symptomdebut. Hur detta skulle kunna påverkas av screeningen, och att personer med sen juvenil eller adult form skulle kunna behandlas tidigare och därmed få bättre effekt, finns det inga studier av som analysen kunnat utgå ifrån. Dessa former av MLD är mindre vanliga och dessa effekter på möjliga kostnader och hälsovinster i screeningsscenario 1 blir begränsad.

I denna utvärdering av ett införande av ett screeningprogram för MLD har inte enskilda läkemedel analyserats utan kostnader och patientnytta har kopplats till förväntade användning och godkänd indikation av läkemedelsbehandlingar. Detta är rimligt eftersom det redan finns en rekommendation till regionerna från NT-rådet för HSCT-GT. Analyserna är alltså inte en utvärdering läkemedel utan dessa är en av behandlingsmöjligheterna som kan påverkas av ett införande av screening. Framför allt möjliggör screening att behandling kan sättas in presymtomatisk. Grundanalysen använder listpriset för HSCT-GT då det upphandlade priset är sekretessbelagt. Känslighetsanalysen visar att en prisrabatt leder till en minskning av kostnaderna och lägre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Dock finns det antaganden om förväntade hälsovinster som påverkar kostnadseffektiviteten mer.

Det saknas också studier med längre uppföljning av överlevnad med de båda sjukdomsmodifierande behandlingarna. Analyserna har baserat överlevnaden i obehandlade personer med MLD på en av få studier som har publicerat data (9), dock publicerades denna studie för 15 år sedan. Mer aktuella data har inte identifierats. Överlevnaden i personer med MLD med behandling baseras på antaganden. Dessa antaganden skapar med nödvändighet en osäkerhet i analyserna. Känslighetsanalyserna visar att medianöverlevnaden efter symptomdebut av obehandlade personer med MLD har en stor påverkan på resultaten. Överlevnad i analyserna är relaterad till symptomdebut och därmed påbörjad motorisk påverkan. Grundanalysen antog inte någon förkortad livslängd och detta antagande prövades i känslighetsanalyser som kortade tidshorisonten respektive lade in avtagande effekt med motorisk påverkan senare i livet.

Budgetpåverkan

Hälso- och sjukvårdens merkostnader för att införa screening består av kostnaden för screening i sig och de ökade kostnader som förändrade behandlingsmöjligheter ger.

Årskostnaderna för att lägga till screening för MLD till PKU-provet och behandling förväntas vara 9 miljoner kronor per år. Denna kostnaden bygger på PKU-laboratoriets beräkningar inklusive de investeringar som behöver göras och avskrivningar på utrustning samt förbrukningsmaterial för alla tre steg inom screeningprocessen samt tillhörande instrument, service, analyskit, personal, lokaler och overhead. Dessa kostnader kan variera något med födelsekohortens storlek och antal fall som upptäcks men det utgör en begränsad del av kostnaderna.

Kostnaderna per år för behandling är betydligt mer osäkra eftersom de kopplas till det faktiska antal barn som hittas. Socialstyrelsen antar att mellan 0 och 5 barn kommer att hittas varje år. Screeningsscenario 1 och 2 antar att 65 procent respektive 85 procent av de barn som hittas är seninfantil respektive tidig juvenil form. Om totalt fem barn hittas ett år skulle det innebära utredningskostnader och behandlingskostnader för tre eller till och med fyra barn det året. Ett annat år då screeningen inte upptäcker något barn blir det inga utrednings- eller behandlingskostnader. Det går därför inte att göra en beräkning av hälso- och sjukvårdens kostnader på årsbasis utan att förhålla sig till den stora variation som styrs av faktiskt antal upptäckta fall med MLD och vilken form dessa har.

De kostnader som finns i den hälsoekonomiska analysens beräkningar pekar på att kostnaden för utredning och behandling av en person med allogen HSCT kostar omkring 1,5 miljoner kronor. Det går inte att göra motsvarande beräkning för de faktiska kostnaderna till regionerna för HSCT-GT eftersom priset för läkemedlet är konfidentiellt men utgör huvuddelen av kostnaden för behandling under året.

Referenser

1. Kehrer C, Blumenstock G, Gieselmann V, Krageloh-Mann I, German L. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(9):850-5.
2. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, Sessa M, Baldoli C, Rancoita PMV, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet*. 2022;399(10322):372-83.
3. Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Baldoli C, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2016;388(10043):476-87.
4. Socialstyrelsen. Metakromatisk leukodystrofi. 2025 [31-03-2025]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/metakromatisk-leukodystrofi/>.
5. Laugwitz L, Schoenmakers DH, Adang LA, Beck-Woedl S, Bergner C, Bernard G, et al. Newborn screening in metachromatic leukodystrophy - European consensus-based recommendations on clinical management. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024;49:141-54.
6. Hult M, Darin N, von Döbeln U, Mansson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014;103(12):1258-63.
7. Laugwitz L, Mechtler TP, Janzen N, Oliva P, Kasper AR, Teunissen CE, et al. Newborn Screening and Presymptomatic Treatment of Metachromatic Leukodystrophy. *N Engl J Med*. 2024;391(13):1256-8.
8. Chang SC, Eichinger CS, Field P. The natural history and burden of illness of metachromatic leukodystrophy: a systematic literature review. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):181.
9. Mahmood A, Berry J, Wenger DA, Escolar M, Sobeih M, Raymond G, et al. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J Child Neurol*. 2010;25(5):572-80.
10. European Medicines Agency. Libmeldy. 2025 [07/04/2025]. Available from:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libmeldy/assessment-history>.

11. NT-rådet. NT-rådet rekommenderar Libmeldy baserat på gemensam nordisk förhandling. 2023 [31-03-2025]. Available from: <https://samverkanlakemedel.se/lakemedel---ordnat-inforande/nyheter/nyheter/2023-01-20-nt-radet-rekommenderar-libmeldy-baserat-pa-gemensam-nordisk-forhandling>.
12. Oslo Universitetssykehus. Nye endringer i Nyfødtscreeningen. 2025 [07/04/2025]. Available from: <https://www.oslo-universitetssykehus.no/om-oss/ekspertsykehuset/nye-endringer-i-nyfodtscreeningen/>.
13. Bean K, Jones SA, Chakrapani A, Vijay S, Wu T, Church H, et al. Exploring the Cost-Effectiveness of Newborn Screening for Metachromatic Leukodystrophy (MLD) in the UK. *Int J Neonatal Screen*. 2024;10(3).
14. Martin S, Harris N, Romanus D. Evaluating meaningful changes in physical functioning and cognitive declines in metachromatic leukodystrophy: a caregiver interview study. *J Patient Rep Outcomes*. 2023;7(1):70.
15. Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, et al. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:94.
16. Statistiska centralbyrån. Ettårig livslängdstabell för hela riket efter kön och ålder. År 1960 - 2024. 2025 [08/04/2025]. Available from: https://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START_BE_BE0101_BE0101I/LivslangdEttariga/.
17. Statistiska centralbyrån. Medellivslängden i Sverige. 2025 [08/04/2025]. Available from: <https://www.scb.se/hitta-statistik/sverige-i-siffror/manniskorna-i-sverige/medellivslangd-i-sverige/>.
18. Eichler FS, Cox TM, Crombez E, Dali CI, Kohlschutter A. Metachromatic Leukodystrophy: An Assessment of Disease Burden. *J Child Neurol*. 2016;31(13):1457-63.
19. Jonas S DJ, Mooney P, Campbell L,. Demographic and clinical characteristics of patients with metachromatic leukodystrophy in the United Kingdom: Interim results from an observational real-world study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;132(2):S53.
20. FINOSE. Libmeldy (autologous CD34+ cells encoding ARSA gene) - FINOSE joint assessment report. 2022.

21. Socialstyrelsen. Screening för spinal muskelatrofi (SMA) - Hälsoekonomisk analys Bilaga. 2023.
22. Södra Sjukvårdsregionen. Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2025. 2025.
23. Statistik sentralbyrå. Statistikk om Konsumprisindeksen. 2025 [08/04/2025]. Available from: <https://www.ssb.no/priser-og-prisindekser/konsumpriser/statistikk/konsumprisindeksen>.
24. Sveriges Riksbank. Sök räntor och valutakurser. 2025 [08/04/2025]. Available from: <https://www.riksbank.se/sv/statistik/rantor-och-valutakurser/sok-rantor-och-valutakurser/?s=g130-SEKNOKPMI&a=D&from=2024-12-30&to=2025-03-24&fs=3#result-section>.
25. Fumagalli F, Zambon AA, Rancoita PMV, Baldoli C, Canale S, Spiga I, et al. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. J Inherit Metab Dis. 2021;44(5):1151-64.