

# Värdet av populationsbaserad screening för bröstcancer

– hälsoekonomisk analys

# Innehåll

---

<b>Förkortningar</b>	<b>3</b>
<b>Introduktion och bakgrund</b>	<b>4</b>
Syfte	5
<b>Material och metod</b>	<b>6</b>
Övergripande metod	6
Litteraturgenomgång	7
Design av analysmodell	9
<b>Resultat</b>	<b>15</b>
Basresultat från modellering	15
Resultat från känslighetsanalys	18
<b>Diskussion</b>	<b>21</b>
<b>Slutsatser</b>	<b>23</b>
<b>Referenser</b>	<b>24</b>

# Förkortningar

---

ICER	Incremental cost effectiveness ratio (inkrementell kostnadseffektivkvot)
QALY	Quality adjusted life years (kvalitetsjusterade levnadsår)
SCB	Statistiska centralbyrån
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

# Introduktion och bakgrund

---

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor och årligen diagnostiseras cirka 8 000 kvinnor i Sverige. Mammografi erbjuder möjlighet att upptäcka bröstcancer innan den hunnit ge kliniska symptom. Regelbunden mammografiscreening borde därför innebära att fler fall av bröstcancer upptäcks i ett tidigare stadie. Flera randomiserade studier under 1970-talet och 1980-talet fann att regelbunden mammografiscreening minskade dödligheten i bröstcancer med omkring 20 procent [1]. I Sverige har mammografiscreening varit rekommenderat sedan 1985 och från och med 1997 erbjuds alla kvinnor mellan 50 och 69 år mammografiscreening. Numera erbjuder samtliga landsting och regioner mammografiscreening till kvinnor mellan 40 och 74 år.

Deltagarfrekvensen i mammografiscreening i Sverige kan uppskattas till i genomsnitt 80 procent av antalet kvinnor som inbjuds till screening, men deltagandet varierar kraftigt mellan olika geografiska områden och även inom vissa områden [2]. Vanligtvis är screeningintervallen mellan 18 och 24 månader för kvinnor 40 till 54 år och 24 månader för åldrarna 55 till 74 år. I flertalet fall sker granskning av två oberoende personer, men det förekommer även att enbart en person granskar mammografibilderna. Av andelen kvinnor som har genomgått mammografiscreening återkallas 2–3 procent till ny mammografi. Dessa kvinnor får även genomgå ultraljudsundersökning. Cirka en tredjedel av dem som återkallas genomgår även biopsiundersökning.

Effekten av regelbunden populationsbaserad mammografiscreening har ifrågasatts. En utvärdering av regelbunden mammografiscreening i olika åldrar ska därför göras inom ramen för Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för bröstcancersjukvård. Under 2012 publicerades två artiklar i Läkartidningen med helt olika slutsatser om värdet av mammografi [3, 4].

En nyligen publicerad metaanalys av åtta randomiserade screeningstudier fann att screening minskade risken att avlida i bröstcancer med 20 procent bland kvinnor mellan 50 och 69 år [5]. Detta ligger i linje med två tidigare metaanalyser som beräknade att screening leder till 21 respektive 23 procents minskad mortalitetsrisk bland kvinnor över 50 år [6, 7]. Samma studier fann att screening av kvinnor under 50 år innebar 15 respektive 16 procents minskad mortalitetsrisk.

Ett antal observationsstudier av varierande kvalitet har studerat dödligheten i bröstcancer före och efter införandet av screening. Dessa skattade en minskad dödlighet i bröstcancer mellan 6 och 25 procent [8]. En svaghet i flera studier är att de bortsett från samtida tidstrender, t ex förbättrade terapier som bland annat ökad användning av adjuvant behandling, vilket medför en risk att överskatta effekten av screening. Senare studier har försökt korrigera för tidstrender genom att använda sig av difference-in-difference-tekniker. En väl designad norsk studie skattade en minskad mortalitet i

bröstcancer på 10 procent till följd av screening medan en dansk studie inte kunde finna någon minskad dödlighet alls [8, 9].

När screening bedöms behöver hänsyn tas till andelen falskt positiva svar och risken för överdiagnostik. Falskt positiva svar innebär onödiga biopsier och negativa psykosociala konsekvenser i form av exempelvis ökad oro, ångest, stress och sömnproblem som kan kvarstå i månader eller år. Överdiagnostik medför överbehandling vilket innebär hälsorisker för de behandlade kvinnorna, direkta kostnader för sjukvården samt indirekta kostnader i form av produktionsförluster i samband med sjukskrivning.

Risken för falskt positiva svar beror på screeningens träffsäkerhet, vilket bland annat påverkas av vilken erfarenhet och vana den som granskar mammografibilderna har. I Norge var risken för ett falskt positivt svar efter tio mammografier ungefär 20 procent, men högre siffror har rapporterats från andra studier [6]. I meta-analysen som gjorts av Cochrane uppskattas att screening medför psykosociala konsekvenser för ungefär 1 av 10 kvinnor som genomgår ett screeningprogram [6].

I en nyligen publicerad internationell metaanalys beräknades en överdiagnostik på ungefär 19 procent i de randomiserade studierna och med en variation på mellan 15 och 50 procent [5]. Överdiagnostiken påverkas också av om enbart invasiv cancer studeras eller om också cancer in situ inkluderas. Det förekommer även studier som hävdar att det inte förekommer någon överdiagnostik alls. En väl genomförd norsk studie beräknade överdiagnostiken för invasiv cancer till någonstans mellan 15 och 25 procent [10].

Socialstyrelsen har föreslagit att utvärdering av screeningstrategier ska genomföras med utgångspunkt från den metod som beskrivs i rapporten EU-netHTA core model for screening technologies [11]. Den metod som föreslås i kapitlet om hälsoekonomisk utvärdering är huvudsakligen samma tillvägagångssätt som IHE, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, använder vid hälsoekonomisk analys. Metoden baseras även på de 10 punkter som Mike Drummond anger som god standard för hälsoekonomisk analys [12], samt svensk praxis för hälsoekonomiska analyser, huvudsakligen enligt de riktlinjer som anges av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) [13].

## Syfte

Syftet med projektet är att analysera hälsoeffekter, kostnader och kostnads-effekt för regelbunden populationsbaserad mammografiscreening av kvinnor mellan 40 och 74 år med separata analyser för åldersgrupperna 40–69 år, 50–69 år och 50–74 år.

# Material och metod

---

## Övergripande metod

Initialt har en genomgång av relevanta kliniska och epidemiologiska vetenskapliga artiklar avseende bröstcancerscreening samt en genomgång av publicerade hälsoekonomiska analyser av mammografiscreening gjorts. En avgränsning har gjorts till arbeten som publicerats under det senaste decenniet samt arbeten som kommit till kännedom på annat sätt och bedömts som värdefulla. De hälsoekonomiska studiernas relevans har värderats där svenska och nordiska studier har bedömts ha större relevans än exempelvis utomeuropeiska studier.

Underlaget har även kompletterats med information från ett antal nyckelpersoner med stor kunskap om mammografiscreening och bröstcancervård och den hälsoekonomiska analysmodellen har uppdaterats därefter. I samband med uppdateringen har även data avseende bröstcancerincidens (ICD-10: C50 och D05) och mortalitetsdata i olika åldrar erhållits från cancerregistret för perioden 2008 till 2010.

Med utgångspunkt från de mest relevanta studierna samt kompletterande information som har inhämtats genom informella svenska kontakter och från några nyckelpersoner har en hälsoekonomisk beräkningsmodell konstruerats för analys av populationsbaserad mammografiscreening.

Modellen tar hänsyn till mammografiscreeningens kostnader inklusive efterföljande undersökningar och utredning samt kostnader för överdiagnostik. Indirekta kostnader för produktionsbortfall vid deltagande i själva screeningen och för sjukskrivning i samband med bröstcancerdiagnos och efterföljande behandling vid överdiagnostik har också inkluderats i modellen. Kostnadsbesparingar till följd av minskad mortalitet i bröstcancer har beräknats utifrån reducerade kostnader för palliativ behandling.

Den hälsoekonomiska analysen har utförts på tre olika nivåer och presenteras enligt följande:

- **Sjukvårdens perspektiv:** Hälso- och sjukvårdens perspektiv där enbart direkta kostnader som kan hänföras till denna sektor inkluderas.
- **Samhällets perspektiv:** Där även indirekta kostnader för produktionsbortfall är medräknade. Samhällsperspektivet som inkluderar alla kostnader och effekter oavsett vem de faller på (landsting, stat, kommun, patient, anhörig) förordas ofta i riktlinjer för hälsoekonomiska analyser.
- **Utökat samhällsperspektiv:** Ett perspektiv som även beaktar kostnader för total konsumtion minus total produktion under vunna levnadsår för interventioner och åtgärder som påverkar överlevnad. Detta tillägg anges i TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar [13].

Alla kostnader är angivna i 2013 års prisnivå. Kostnader och hälsoeffekter är diskonterade enligt svensk praxis med tre procent och motsvarar TLV:s riktlinjer för hälsoekonomiska analyser [13].

Kostnadseffektivitet anges som en inkrementell kostnadseffektkvot där skillnaderna i kostnader mellan de alternativ som jämförs divideras med skillnaden i effekt mellan alternativen (QALY). I modellen anges effekten som kvalitetsjusterade levnadsår där hänsyn tas till både överlevnad och livskvalitet.

$$\text{Kostnadseffektkvot} = \frac{\text{kostnad A} - \text{kostnad B}}{\text{QALY A} - \text{QALY B}}$$

## Litteraturgenomgång

En utgångspunkt för litteraturgenomgången har varit den litteratursökning som genomfördes av Socialstyrelsen i mars 2012. Därefter har studier publicerade efter att litteratursökningen gjordes inkluderats tillsammans med artiklar som myndigheten har funnit på annat sätt.

### Värdering av relativ bröstcancerdödlighet i publicerade studier

Baserat på de vetenskapliga artiklar som bedömdes mest relevanta har den relativa effekten av mammografiscreening på bröstcancer mortalitet skattats.

#### *Randomiserade studier*

En svensk metaanalys baserad på en långtidsuppföljning av svenska randomiserade studier av mammografiscreening (Malmö I, Malmö II, Östergötland, Stockholm och Göteborg) fann en relativ risk att avlida i bröstcancer på 0,85 (0,77–0,94) för samtliga kvinnor som bjöds in till screening [14]. Efter exkludering av bröstcancer som diagnostiserats efter första screeningrundan i kontrollgruppen var den relativa risken 0,79 (0,70–0,89) och när även åldersjustering gjorts var den relativa risken 0,80 (0,71–0,90). Författarna fann inga signifikanta skillnader mellan olika 5-års eller 10-års åldersgrupper men påpekar att effekten var störst för kvinnor mellan 55 och 69 år. Den relativa effekten började synas ungefär tre till fyra år efter att screening påbörjades och pågick i median i 5,5 år efter att studierna avslutats [14].

En brittisk, en kanadensisk och en amerikansk metaanalys samt en Cochranerapport av nio randomiserade studier av mammografiscreening har publicerats de senaste åren (tabell 1) [5, 6, 15, 16]. Bland de nio studierna finns Malmö I, Östergötland, Stockholm, Göteborg och ytterligare en svensk studie från Koppa-berg. Däremot har Malmö II exkluderats från samtliga metaanalyser. Utöver detta så ingår en brittisk, två kanadensiska och en amerikansk randomiserad studie i metaanalyserna.

Den brittiska metaanalysen [5] fann en relativ risk att avlida i bröstcancer efter 13 år på 0,80 (0,73–0,89) för samtliga kvinnor som bjöds in till screening. Deras slutsats var att den relativa effekten inte varierade mycket i

åldersgruppen 50 till 69 år men att den kunde vara mindre hos kvinnor under 50 år. Utifrån studier med lång uppföljning gjorde de antagandet att effekten på bröstcancerdödlighet uppstår först fem år efter att screening påbörjas men att effekten kvarstår i minst 10 år efter.

De beräknar därefter den absolut minskade risken att avlida i bröstcancer utifrån dagens underliggande risk att dö i bröstcancer och en minskad risk på 20 procent till följd av screening. Eftersom screening har pågått sedan 1980-talet drar de slutsatsen att dagens underliggande risk redan har minskat med 20 procent. Den underliggande risken att avlida i bröstcancer utan screening hade följaktligen varit 25 procent högre ( $1/0,8=1,25$ ). Den absoluta riskminskningen till följd av screening kan därmed beräknas som differensen mellan de underliggande riskerna med och utan screening.

Den kanadensiska metaanalysen [15] utgår från rådata och fann en relativ mortalitetsrisk för bröstcancer på 0,82 (0,74–0,91) efter 13 år för samtliga kvinnor som bjöds in till screening. Motsvarande risker hos kvinnor i olika åldrar var 0,85 (0,75–0,96) för kvinnor mellan 39 och 49 år; 0,82 (0,68–0,98) för kvinnor mellan 50 och 59 år; 0,69 (0,68–0,90) för kvinnor mellan 60 och 69 år och 0,68 (0,45–1,01) för kvinnor mellan 70 och 74 år.

Den amerikanska metaanalysen [16] modellerade en relativ risk att avlida i bröstcancer på 0,84 (0,77–0,91) efter 13 år för samtliga kvinnor som bjöds in till screening. Motsvarande risker hos kvinnor i olika åldrar var 0,85 (0,75–0,96) för kvinnor mellan 39 och 49 år; 0,86 (0,75–0,99) för kvinnor mellan 50 och 59 år; 0,68 (0,54–0,87) för kvinnor mellan 60 och 69 år och 1,12 (0,73–1,72) för kvinnor mellan 70 och 74 år.

*Tabell 1. Relativa risker att avlida i bröstcancer för kvinnor som inbjöds till mammografiscreening publicerade i en svensk och i internationella metaanalyser.*

Ålder	Svensk [14]	Brittisk [5]	Kanadensisk [15]	Amerikansk [16]	Cochrane, samtliga studier [6]	Cochrane, adekvata studier [6]
<50	0,80		0,85	0,85	0,84	0,87
50-59	0,84		0,82	0,86		
60-69	0,67		0,69	0,68	0,77	0,94
70-74	1,18		0,68	1,12		
Samtliga	0,80	0,80	0,82	0,84	0,81	0,90

Författarna till Cochranerapporten [6] delade upp studierna i adekvat randomiserade och suboptimalt randomiserade studier. När samtliga studier inkluderades fann de en relativ risk att avlida i bröstcancer på 0,81 (0,74–0,87) efter 13 år för samtliga kvinnor som bjöds in till screening. När enbart de adekvat randomiserade studierna inkluderades var den relativa risken 0,90 (0,79–1,02). För kvinnor under 50 år var motsvarande risker 0,84 (0,73–0,96) för samtliga studier och 0,87 (0,73–1,03) för adekvat randomiserade studier. För kvinnor 50 år eller äldre var riskerna 0,77 (0,69–0,86) för samtliga studier och 0,94 (0,77–1,15) för adekvat randomiserade studier.



## Observationsstudier

En analys av 20 observationsstudier av incidensbaserad bröstcancerdödlighet uppskattade en relativ risk att avlida i bröstcancer baserat på poolade data från de mest relevanta studierna till 0,74 (0,64–0,87) för kvinnor mellan 50 och 69 år som bjudits in till screening [17].

## Överdiagnostik

Syftet med mammografiscreening är att hitta bröstcancer tidigare för att minska mortaliteten i bröstcancer. En risk med screening är dock överdiagnostik, vilken generellt definieras som upptäckten av cancer genom screening som inte skulle ha upptäckts under kvinnans livstid om det inte vore för screeningstestet [1].

Den brittiska metaanalysen har skattat överdiagnostik utifrån de randomiserade studier med tillräckligt lång uppföljningsperiod som inte heller screenade kontrollgruppen i slutet av screeningperioden [1, 5]. Enligt deras beräkningar var 19 procent överdiagnostiserade (konfidensintervall 15–23 procent) *under screeningperioden* av de diagnostiserade cancerfallen hos kvinnor *inbjudna* till screening.

En alternativ beräkning av överdiagnostik är att relatera till hela uppföljningsperioden istället. Med denna metod beräknar de överdiagnostiken till 11 procent av de diagnostiserade cancerfallen *under hela uppföljningsperioden* hos kvinnor *inbjudna* till screening [5]. EUROSCREEN Working Group har beräknat överdiagnostiken till 1–10 procent under hela uppföljningsperioden [18].

## Design av analysmodell

### Jämförelsealternativ i de hälsoekonomiska analyserna

I analyserna jämfördes följande alternativ för populationsbaserad mammografiscreening:

- Screening i åldersgruppen 50–69 år jämfört med ingen screening
- Utökad screening 40–69 år jämfört med 50–69 år
- Utökad screening 50–74 år jämfört med 50–69 år.

Jämförelser mellan åldersgrupperna möjliggjorde en bedömning av kostnadseffektiviteten vid en utökning av bröstcancerscreening med den yngsta gruppen 40–49 år respektive den äldsta gruppen 70–74 år jämfört med att enbart screena gruppen 50–69 år.

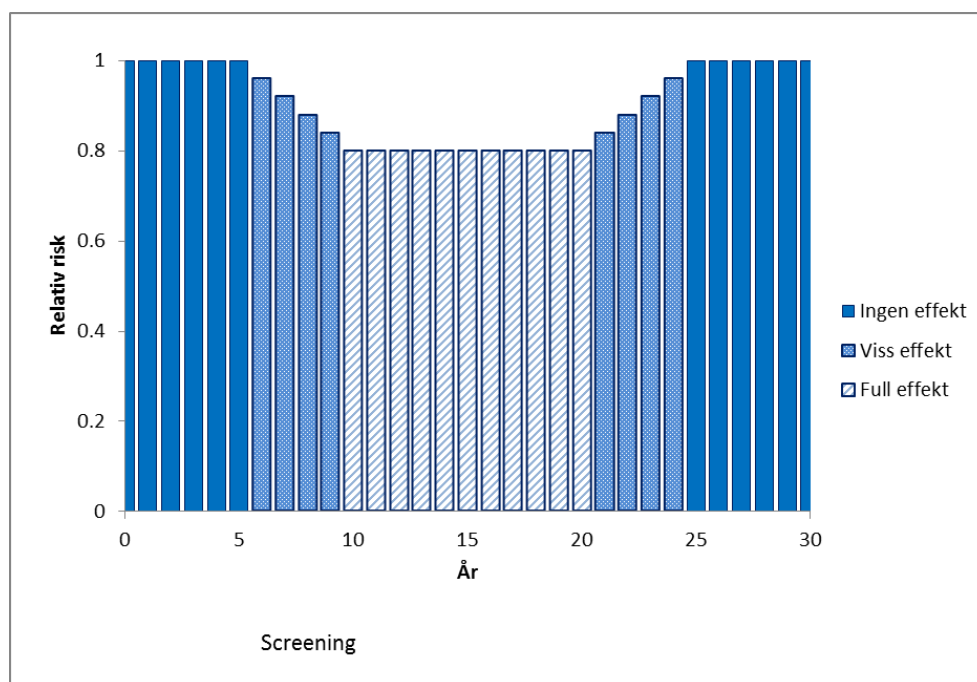
### Mått på relativ överlevnad som används i analysen

Samtliga analyser genomfördes i basanalysen för en konstant relativ risk att avlida i bröstcancer för kvinnor som deltagit i mammografiscreening. Den relativa risken baserades på den senaste metaanalysen som nyligen publicerades i tidskriften Lancet där den relativa risken beräknades till 0,80 och antogs vara konstant över alla åldrar [5]. I likhet med författarna till metaa-

analysen antar Socialstyrelsen att effekten av screening på mortaliteten uppstår först fem år efter screeningprogrammets start och pågår upp till tio år efter att screeningen avslutats.

Figur 1 visar den relativa effekten på mortaliteten av ett 15-årigt screeningprogram som inleds år 1. Under de första fem åren antas screeningen inte ha någon effekt på den relativa dödligheten (fyllda staplar). Effekten antas sedan öka linjärt (prickiga staplar) så att full effekt nås efter tio år (streckade staplar). Den fulla effekten antas kvarstå i fem år efter att programmet avslutats (streckade staplar) och därefter minska linjärt (prickiga staplar) för att vara helt försvunnen tio år efter att programmet avslutats (fyllda staplar).

Figur 1. Antagen relativ effekt till följd av 15 års screening



### Mått på överdiagnostik i den hälsoekonomiska analysen

I basanalysen användes resultaten från den senast publicerade metaanalysen där överdiagnostiken beräknades till 19 procent av de diagnostiserade cancerfallen under screeningperioden hos kvinnor inbjudna för screening [1, 5]. Överdiagnostiken på 19 procent appliceras i modellen endast under själva screeningperioden.

### Bröstcancerincidens och mortalitet i Sverige

Från Socialstyrelsens statistikdatabas och från Statistiska Centralbyråns befolkningsstatistik erhöles uppgifter för perioden från 2008 till 2010 uppdelat på ettårs åldersgrupper.

- Befolkningsstatistik: Antal kvinnor fördelade efter ålder 2008–2010.

- Cancerregistret: Antal nya bröstcancerfall per år bland kvinnor 2008–2010.
- Dödsorsaksregistret: Bröstcancermortalitet per år 2008–2010.

I modellen användes årsmedelvärden av dessa. I tabell 2 redovisas årsmedelvärden uppdelat på 5-årsgrupper.

Tabell 2. Antal kvinnor i befolkningen, årligt snitt, årlig bröstcancerincidens (ICD-10: C50 och D05) och årlig bröstcancermortalitet i Sverige i olika åldersgrupper

	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84
Antal	326 584	300 954	288 794	289 917	312 440	251 366	194 927	169 517	147 269
Incidens	444	684	772	869	1200	1148	816	524	525
Dödsorsak bröst- cancer	31	58	96	114	163	166	150	153	173

### Hälsovinster, levnadsår och QALY-mått

Hälsovinster mäts vanligen i QALYs (kvalitetsjusterade levnadsår) och beräknas utifrån förväntad livslängd multiplicerad med en livskvalitetsvikt motsvarande olika typer av hälsotillstånd. I Sverige finns inte något fastlagt tak för hur mycket hälsovinster får kosta eller hur stort värdet av ett QALY är. Värderingen av hälsa i trafiksektorn baserat på priset på ett statistiskt liv som samhället är berett att betala är indirekt accepterad av regering och riksdag eftersom det används som underlag och vägledning för beslut. År 2001 uppgick värdet på ett statistiskt liv till 16 269 000 kronor [19]. Omräknat till ett värde per QALY i 2001 års prisenivå har det angetts till 655 000 kronor [19]. Uppräknat till dagens prisenivå motsvarar det 765 000 kronor.

I Socialstyrelsens riktlinjearbeten definieras olika nivåer för klassificering av kostnaden per QALY. En kostnad per QALY under 100 000 kronor anges som låg, 100 000–499 999 som måttlig, 500 000–1 000 000 som hög och en kostnad över 1 miljon kronor per QALY som mycket hög.

Förväntad återstående överlevnad för kvinnor i olika åldrar baseras på uppgifter från SCB. För återstående livslängd beräknas odiskonterade och diskonterade QALY-värden för kvinnor i respektive åldersgrupper enligt en studie om livskvalitet i en svensk normalbefolkning (tabell 3) [20].

Livskvalitetsförlusten efter överdiagnostik har beräknats från Lidgren och medarbetare som  $0,796 - 0,725 = 0,071$  QALY per år och varaktigheten av minskningen i livskvalitet antas vara ett år [21]. För tiden i metastaserad cancer beräknas en livskvalitetsförlust för två år till 0,142 [21].

Tabell 3. Förväntade levnadsår och kvalitetsjusterade levnadsår i olika åldersgrupper

	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84
Levnadsår	42	38	32	28	23	19	15	11	8,2
QALY (odiskonterade)	32	28	24	21	17	14	11	8,1	5,7
QALY (diskonterade)	18	17	15	14	12	11	8,6	6,7	4,9

Antalet QALY har diskonterats med 3 procent enligt TLV:s riktlinjer för hälsoekonomiska analyser.[13]

## Direkta kostnader

De enhetskostnader som används i modellen för beräkning av direkta kostnader anges i tabell 4 (tillsammans med konfidensintervall för känslighetsanalysen). Uppgifterna för åtgärder är hämtade från Region Skånes prislista 2013 [22] och från information i upphandlingsavtal för mammografi mellan Region Skåne och Unilabs AB.

Kostnader för överdiagnostik respektive palliativ vård har beräknats efter uppgifter i två svenska publikationer om resursanvändning och kostnader för bröstcancerbehandling i olika stadier [23, 24]. Den palliativa kostnaden från Dahlberg och medarbetare [23] beräknades först till 2013 års prisnivå, men justerades därefter ned med cirka 20 procent. Nedjusteringen motiveras av lägre läkemedelskostnader till följd av patentutgång samt en jämförelse av enhetskostnaderna för bland annat slutenvård och strålbehandling mellan originalstudien och Region Skåne.

I modellen och analysen har den palliativa perioden definierats som i genomsnitt de två sista åren i livet. De beräknade kostnaderna under den här perioden inkluderar alla sjukvårdskostnader och läkemedelskostnader.

Tabell 4. Enhetskostnader för olika resurser som inkluderats i modellen (kronor, 2013 års priser)

Resursslåg	Basanalys	Konfidensintervall 95%
Inbjudan till screening	7	5,5–8,1
Mammografiscreening	463	372–554
Mammografi, utredningsfall screening	520	418–621
Ultraljud bröst, screeningpatient	779	627–932
Ultraljud bröst och punktion/biopsi, screeningpatient	1 871	1 504–2 237
Patologiundersökning av biopsier	2 480	1 994–2 966
Kostnad för återkallande <sup>1</sup>	2 489	2 001–2 977
Kostnad för överdiagnostik (kostnad per operation)	77 139	62 020–92 258
Kostnad för vård under palliativ fas <sup>2</sup>	769 574	618 737–920 410

1 Mammografi och ultraljud för samtliga samt biopsi för 1/3 av de återkallade.

2 Sjukvårds- och läkemedelskostnader för de två sista levnadsåren.

### Indirekta kostnader

Indirekta kostnader (tabell 5) beräknades efter inhämtande av information från nyckelpersoner med kunskap om mammografiscreening för det produktionsbortfall som förorsakas av deltagande i screening och eventuella kompletterande undersökningar. Indirekta kostnader för sjukskrivning i samband med behandling efter en bröstcancerdiagnos (kirurgi, strålbehandling, kemoterapi) för överdiagnostiserade kvinnor och sjukskrivning i det palliativa förloppet av bröstcancer för den andel kvinnor som är i arbetsför ålder beräknades från publicerade studier [23, 24]. Produktionsbortfallet har beräknats utifrån genomsnittsinkomsten för kvinnor i respektive ålder uppräknat till 2013 års prisnivå med tillägg för sociala avgifter 41 procent [25, 26].

Dessutom beräknades nettokonsumtionen för återstående livstid för de kvinnor som inte avlider i bröstcancer som ett resultat av mammografiscreening. Nettokonsumtionen har beräknats enligt TLV:s riktlinjer för hälsoekonomiska analyser och en uppräknning till nuvarande prisnivå från tidigare beräkningar i en svensk publicering [13, 27].

Tabell 5. Resurser för beräkning av indirekta kostnader för kvinnor i arbetsför ålder

Produktionsbortfall – arbetsfrånvaro	Basanalys	Konfidensintervall 95 %
I samband med mammografi	1,5 timmar	1–2 timmar
I samband med återkallande	4 timmar	3–5 timmar
Efter bröstcancerdiagnos för överdiagnostiserade	4 månader	2–6 månader
I palliativt skede <sup>1</sup>	12 månader	8–16 månader

1Minskat produktionsbortfall vid lägre mortalitet efter screening.

### Känslighetsanalys och övriga värden som används i modellen

För att testa resultatens stabilitet avseende de val av centrala antaganden och val av parametervärden som gjorts i modellen har känslighetsanalyser utförts enligt hälsoekonomisk praxis. Känslighetsanalyserna har genomförts

med så kallad PSA-analys (probabilistic sensitivity analysis), vilket innebär att alla parametrar varieras samtidigt enligt i förväg definierade sannolikhetsfördelningar [28]. I varje PSA-analys genomfördes 10 000 upprepningar.

För enhetskostnader, förlorade arbetsdagar och arbetsmånader har en normalfördelad sannolikhetsfördelning använts där det 95-procentiga konfidensintervallet redovisats i tabell 4 och 5. För effekter avseende relativ dödlighet antogs en lognormal fördelning och för deltagandegrad, återkallelse och överdiagnostik en betafördelning (tabell 6). Screeningintervall för åldersgruppen 40–49 år varierades med en uniform fördelning mellan 18 och 24 månader (tabell 6). För åldersgruppen 50–74 år användes endast screeningintervallet 24 månader.

Tabell 6. Övriga värden som används i modellen

Variabel	Basanalys	Känslighetsanalys
Screeningintervall 40–49 år	21 månader	Uniform fördelning, 18–24 månader
Deltagandegrad	80 %	Betafördelning, 95 % konfidensintervall 75–85 %
Andel återkallade	2,5 %	Betafördelning, 95 % konfidensintervall 2–3 %
Överdiagnostik	19 %	Betafördelning 95 % konfidensintervall 4–42 %
Relativ dödlighet	0,80	Lognormal fördelning, 95 % konfidensintervall 0,72–0,88

# Resultat

## Basresultat från modellering

### Budgetpåverkan

Antalet inbjudna till screening respektive antalet screenade personer i de analyserade populationerna illustreras i tabell 7.

Tabell 7. Antalet inbjudna till populationsbaserad mammografiscreening respektive antalet deltagare i de analyserade populationerna

	40–49 år	40–69 år	50–69 år	50–74 år	70–74 år
Inbjudna	358 593	929 852	571 259	668 722	97 464
Screenade	286 875	743 881	457 007	534 978	77 971

Kostnaderna för populationsbaserad bröstcancerscreening och de ökade alternativt minskade kostnader som en utökning av screening från 40–69 år istället för 50–69 år medför, dvs. den ökade respektive minskade kostnaden för 40–49 år, illustreras i tabell 8. På motsvarande sätt visas de kostnads-skillnader som en utökad screening från 50–69 år till 50–74 år för med sig. Direkta kostnader motsvarar sjukvårdsperspektivet och direkta plus indirekta kostnader motsvarar samhällsperspektivet medan ett tillägg av kostnader för nettokonsumtion motsvarar det utökade samhällsperspektivet (tabell 9).

Tabell 8. Jämförelse av kostnader vid utökning av populationsbaserad mammografiscreening till åldrarna 40–49 år (kronor, 2013 års priser)

Kostnader	40–69 år	50–69 år	Differens
<b>Direkta kostnader</b>	<b>1 985 187 651</b>	<b>1 849 148 416</b>	<b>136 039 235</b>
Screening	397 000 576	243 899 073	153 101 503
Vård i livets slutskede	1 030 553 164	1 064 147 838	-33 594 674
Bröstcancerkirurgi vid överdiagnostik	557 633 910	541 101 505	16 532 406
<b>Indirekta kostnader</b>	<b>771 033 650</b>	<b>670 449 141</b>	<b>100 584 510</b>
Produktionsbortfall i samband med screening	188 850 682	98 774 666	90 076 016
Produktionsbortfall i samband med övrig sjukvård	582 182 968	571 674 475	10 508 493
<b>Nettokonsumtion</b>	<b>423 427 941</b>	<b>375 294 591</b>	<b>48 133 350</b>

Tabell 9. Jämförelse av kostnader vid utökning av populationsbaserad mammografiscreening till åldrarna 70–74 år (kronor, 2013 års priser)

Kostnader	50–74 år	50–69 år	Differens
Direkta kostnader	1 872 613 099	1 849 148 416	23 464 684
Screening	285 511 158	243 899 073	41 612 085
Vård i livets slutskede	1 034 040 824	1 064 147 838	-30 107 014
Bröstcancerkirurgi vid överdiagnostik	553 061 117	541 101 505	11 959 613
<b>Indirekta kostnader</b>	<b>672 406 613</b>	<b>670 449 141</b>	<b>1 957 473</b>
Produktionsbortfall i samband med screening	99 893 875	98 774 666	1 119 209
Produktionsbortfall i samband med övrig sjukvård	572 512 738	571 674 475	838 263
<b>Nettokonsumtion</b>	<b>456 746 998</b>	<b>375 294 591</b>	<b>81 452 407</b>

## Hälsovinster

Den totala inverkan på livskvaliteten mätt som kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) genom mammografiscreening i de olika analyserade ålderspopulationerna illustreras i tabell 10. En utökad screening från 40–69 år istället för 50–69 år medför totalt 665 QALY, vilket kan hänföras dels till att färre personer avlider i bröstcancer, och dels till att något fler kvinnor genomgår bröstcancerkirurgi på grund av överdiagnostik vid screening i den utökade åldersgruppen. Vid en utökad screening från 50–69 år till 50–74 år beräknas den totala QALY-vinsten till 229 (tabell 11).

Tabell 10. Jämförelse av hälsovinster (QALYs) vid utökning av populationsbaserad mammografiscreening till åldrarna 40–49 år

	40–69 år	50–69 år	Differens
Total QALY-förlust	-13 179	-13 844	665
Mortalitet	-12 665	-13 346	681
Bröstcancerkirurgi	-513	-498	-15

Tabell 11. Jämförelse av hälsovinster (QALYs) vid utökning av populationsbaserad mammografiscreening till åldrarna 70–74 år

	50–74 år	50–69 år	Differens
Total QALY-förlust	-13 615	-13 844	229
Mortalitet	-13 106	-13 346	240
Bröstcancerkirurgi	-509	-498	-11

## Kostnadseffektivitet

Som utgångspunkt i analyserna jämfördes populationsbaserad mammografiscreening för kvinnor i åldersgruppen 50–69 år med en situation utan screening. Resultaten visar att mammografiscreeningen i den här åldersgruppen kan bedömas som kostnadseffektiv eftersom den inkrementella kostnadseffektivkvoten i samtliga perspektiv ligger under 500 000 kronor per QALY och



räknas som måttlig enligt Socialstyrelsens definition i riktlinjearbetet (tabell 12).

Tabell 12. Beräknad kostnadseffektivitet (kostnad per QALY) för populationsbaserad mammografiscreening jämfört med att inte screena i åldersgruppen 50–69 år (kronor, 2013 års priser)

<b>Kostnad per QALY (ICER, inkrementell kostnadseffektkvot)</b>	
Sjukvårdens perspektiv	117 819
Samhällets perspektiv	204 704
Utökad samhällsperspektiv	442 770

De inkrementella kostnadseffektkvoterna för respektive analysperspektiv erhålls genom att dividera skillnaden i kostnad (tabell 8–9) med skillnaden i QALY-förluster (tabell 10–11) mellan de analyserade populationerna (resultaten kan dock skilja sig något jämfört med resultaten från modellsimuleringarna på grund av avrundning). Formeln nedan visar ett exempel när screening av kvinnor 40–69 år jämförs med screening av kvinnor 50–69 år.

$$\begin{aligned} & \text{Kostnadseffektkvot för 40 – 49 – åringar} \\ &= \frac{\text{kostnad (40 – 69 år)} - \text{kostnad (50 – 69 år)}}{\text{QALYs (40 – 69 år)} - \text{QALYs (50 – 69 år)}} \end{aligned}$$

Vid utökning till kvinnor 40–49 år varierar kostnadseffektkvoten mellan drygt 200 000 och knappt 430 000 kronor för åldersgruppen, vilket också i samtliga fall kan bedömas som en måttlig nivå (tabell 13).

Tabell 13. Beräknad kostnadseffektivitet (kostnad per QALY) för populationsbaserad mammografiscreening i åldersgruppen 40–69 år jämfört med åldersgruppen 50–69 år (kronor, 2013 års priser)

<b>Kostnad per QALY (ICER, inkrementell kostnadseffektkvot)</b>	
Sjukvårdens perspektiv	204 474
Samhällets perspektiv	355 657
Utökad samhällsperspektiv	428 004

Kostnadseffektiviteten för att screena åldersgruppen 40–49 år kan även uttryckas som den extra kostnaden (tabell 8) i relation till den extra hälsoeffekten i QALY (tabell 10) för att screena den här gruppen jämfört med gruppen 50–69 år.

För sjukvårdens perspektiv (endast direkta kostnader) kan beräkningen illustreras enligt nedanstående ekvation.

Kostnadseffektkvot för 40–49 år:

$$(1\,985\,187\,651 - 1\,849\,148\,416) / 665 = 204\,570$$

För analysen av utökning till kvinnor 70–74 år ligger kostnadseffektkvoterna mellan drygt 100 000 och knappt 470 000 kronor beroende på perspektiv (tabell 14).

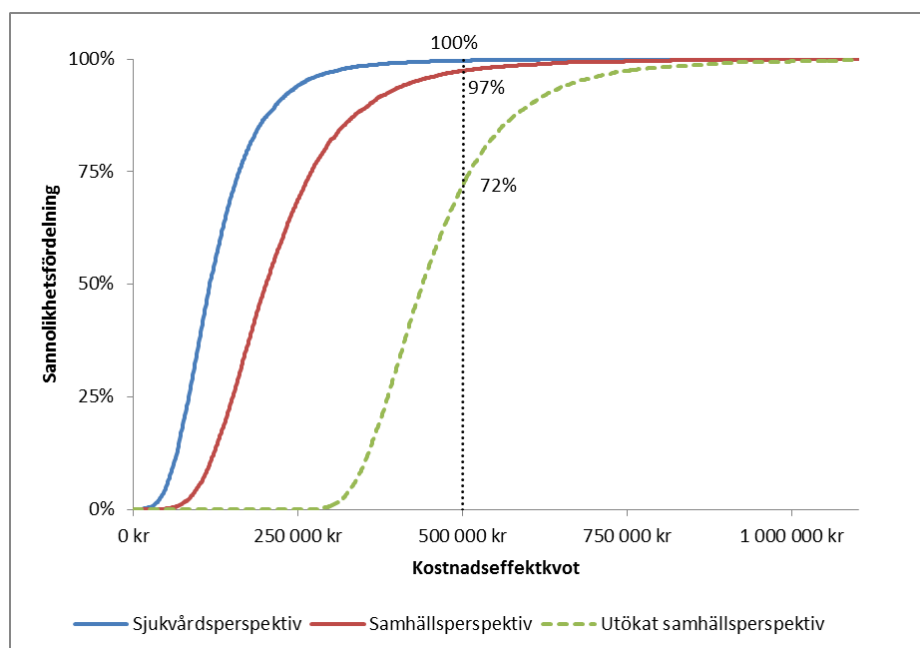
Tabell 14. Beräknad kostnadseffektivitet (kostnad per QALY) för populationsbaserad mammografiscreening i åldersgruppen 50–74 år jämfört med åldersgruppen 50–69 år (kronor, 2013 års priser)

Kostnad per QALY (ICER, inkrementell kostnadseffektkvot)	
Sjukvårdens perspektiv	102 597
Samhällets perspektiv	111 156
Utökad samhällsperspektiv	467 300

## Resultat från känslighetsanalys

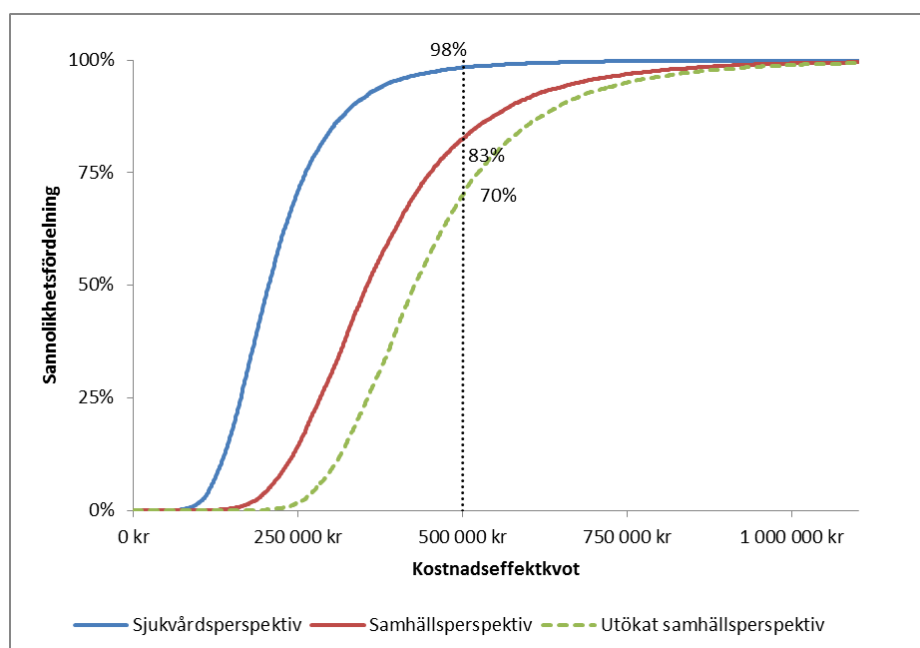
Vid en probabalistisk känslighetsanalys (PSA) där populationsbaserad mammografiscreening i åldersgruppen 50–69 år jämförs med att inte screena är sannolikheten för att kostnadseffektkvoten ska ligga under 500 000 kronor per QALY näst intill 100 procent enligt sjukvårdsperspektivet. I ett samhällsperspektiv med både direkta och indirekta kostnader inkluderade är sannolikheten cirka 97 procent att kostnadseffektkvoten är lägre än 500 000 kronor per QALY medan analysen ur det utökade samhällsperspektivet med hänsyn även till beräknad konsumtion under förlängd överlevnad ligger på cirka 72 procent (figur 2).

Figur 2. Sannolikhetsfördelning (kostnad per QALY) vid olika kostnadseffektkvoter för populationsbaserad mammografiscreening jämfört med att inte screena i åldersgruppen 50–69 år (kronor, 2013 års priser)



I känslighetsanalysen där utökad populationsbaserad mammografiscreening för åldersgruppen 40–69 år jämförs med screening i åldersgruppen 50–69 år är sannolikheten för att kostnadseffektkvoten ska ligga under 500 000 kronor per QALY cirka 98 procent enligt sjukvårdsperspektivet och cirka 83 procent enligt ett samhällsekonomiskt perspektiv. Med beräkning även av konsumtion för de personer som annars skulle ha avlidit tidigare men överlever på grund av screening är sannolikheten cirka 70 procent (figur 3).

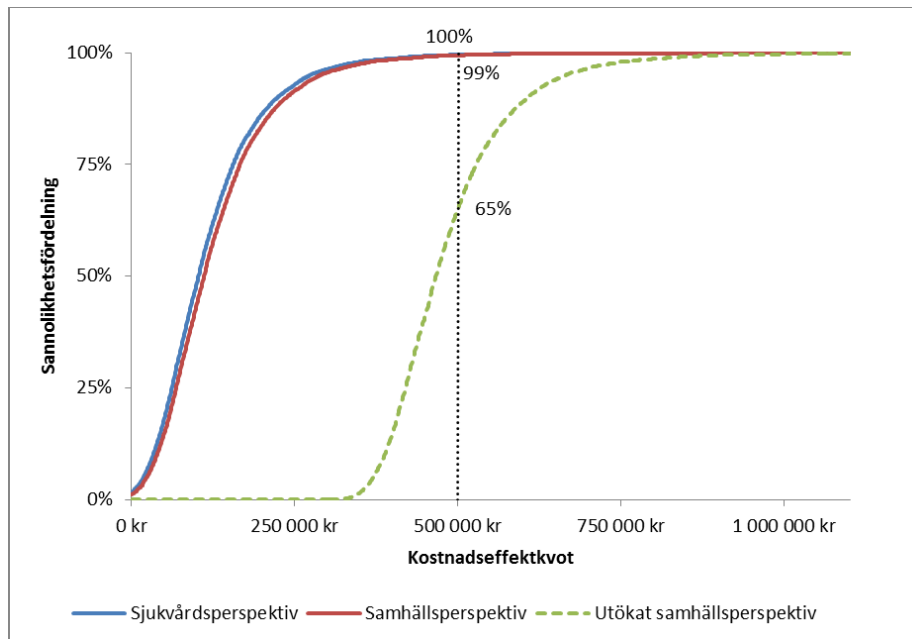
Figur 3. Sannolikhetsfördelning (kostnad per QALY) vid olika kostnadseffektkvoter för populationsbaserad mammografiscreening i åldersgruppen 40–69 år jämfört med åldersgruppen 50–69 år (kronor, 2013 års priser)



I känslighetsanalysen där utökad populationsbaserad mammografiscreening för åldersgruppen 50–74 år jämförs med screening i åldersgruppen 50–69 år är sannolikheten för att kostnadseffektkvoten ska ligga under 500 000 kronor per QALY näst intill 100 procent för sjukvårdsperspektivet och cirka 99 procent enligt samhällsperspektivet. Med beräkning även av konsumtion för de personer som lever längre på grund av screening är sannolikheten cirka 65 procent (figur 4).

Sannolikheten för en måttlig kostnadseffektkvot, det vill säga en kostnad per QALY under 500 000 kronor, är mycket hög (98–100 procent) för alla tre jämförelserna vid analyser gjorda från ett sjukvårdsperspektiv. I det samhällsekonomiska perspektivet där även indirekta kostnader för produktionsbortfall inkluderas varierar motsvarande sannolikhet från 83 till 99 procent. Vid analys som inkluderar nettot av konsumtion och produktion vid förlängd överlevnad är motsvarande sannolikhet något lägre, 65–72 procent.

Figur 4. Sannolikhetsfördelning (kostnad per QALY) vid olika kostnadseffektkvoter för populationsbaserad mammografiscreening i åldersgruppen 50–74 år jämfört med åldersgruppen 50–69 år (kronor, 2013 års priser)



# Diskussion

---

Enligt basanalysen i alla tre ålderskategorierna och från alla tre perspektiven är kostnadseffektkvoterna måttliga, dvs under 500 000 kronor per QALY i samtliga fall. Kostnadseffektkvoterna och PSA-kurvorna i känslighetsanalyserna ligger dock något högre för gruppen 40–69 år jämfört med de övriga två åldersgrupperna för både sjukvårds- och samhällsperspektivet, vilket tyder på en något bättre kostnadseffektivitet för grupperna 50–69 år och 50–74 år. En utökad mammografiscreening för gruppen 70–74 jämfört med 40–49 år kan därför anses något mera kostnadseffektiv.

Känslighetsanalyserna tyder på att resultaten är relativt stabila avseende både sjukvårds- och samhällsperspektivet.

En faktor som påverkar resultaten är valet av data för beräkningar av produktionsförluster. Det något sämre resultatet för den yngre åldersgruppen 40–49 år jämfört med de två äldre grupperna kan relateras till att alla i den yngre gruppen är i arbetsför ålder och de antaganden som gjorts om produktionsförluster vid deltagande i mammografiscreening samt sjukskrivning i samband med operation och övriga åtgärder för dem som överdiagnostiseras. Om dessa antaganden ger en överskattning av de indirekta kostnaderna påverkar det kostnadseffektkvoterna i högre grad för den yngsta åldersgruppen än för de äldre populationerna.

Att inkludera nettoeffekten av kostnader för konsumtion och produktion kan förefalla oetiskt eftersom en sådan analys framför allt missgynnar en äldre population som inte förvärvsarbetar.

Basanalysen genomfördes med antaganden om 21 månaders screeningintervall i åldersgruppen 40–49 år och 24 månaders intervall i övriga åldrar. Om effekten av mammografiscreeningen kan bibehållas med en utökning av intervallet mellan undersökningarna till 24 månader även för den yngsta kohorten skulle både de direkta och de indirekta kostnaderna i den gruppen minska, vilket skulle påverka kostnadseffektkvoterna i positiv riktning.

I beräkningen av mortalitet i olika åldersgrupper gjordes urvalet enbart baserat på bröstcancer rapporterad som underliggande dödsorsak, vilket kan innebära en underskattning av den verkliga mortaliteten. Å andra sidan skulle en beräkning där även bidragande dödsorsak togs med medföra en överskattning av bröstcancer som dödsorsak. I en nyligen publicerad genomgång av bröstcancermortalitet efter mammografi i europeiska studier argumenteras för att använda underliggande dödsorsak för att resultat från olika studier ska kunna jämföras [17].

Omfattningen av överdiagnostik vid mammografiscreening varierar från noll till 50 procent i olika publicerade studier [1]. I den metaanalys som publicerades 2012 anges andelen överdiagnostiserade till 11 procent när proportionen diagnostiserade cancerfall bland dem som inviteras till screening relateras till långtidsuppföljning och 19 procent när antalet diagnostiserade relateras till den aktiva screeningperioden [5]. I en annan publikation 2012 från EUROSCREEN Working Group anges den beräknade andelen

överdiagnostiserade till 1–10 procent jämfört med en situation utan screening [18]. I den hälsoekonomiska modellen valde Socialstyrelsen att använda 19 procent med applicering endast under själva screeningperioden och med känslighetsanalys mellan 4–42 procent.

En eventuell begränsning i analysen är att potentiella effekter av falskt negativa utfall av mammografiscreeningen inte har tagits med i den hälsoekonomiska analysen.

På grund av begränsad tillgång på information har det inte varit möjligt att beakta att screeningtumörer kan vara något mindre i storlek och i tidigare tumörstadier än icke-screeningupptäckta tumörer. Det finns dessutom kritiker som ifrågasätter i vilken utsträckning man faktiskt diagnostiserar bröstcancer tidigare genom screeningprogram [4].

I analyserna har både invasiv bröstcancer och cancer in situ inkluderats, vilket förefaller rimligt, men i samband med mammografiscreening upptäcks sannolikt förhållandevis fler fall av cancer in situ och fler fall av bröstcancer i tidiga stadier än vad som diagnostiseras i en situation utan screening. Effekten av detta har inte kunnat beaktas i de nuvarande analyserna, vilket kan vara en ytterligare begränsning.

Det finns rapporter som tyder på att deltagandet i bröstcancerscreening i Sverige varierar och det är framför allt kvinnor med lägre inkomster och kvinnor som inte har svenska som modersmål som deltar i mindre omfattning [29]. Åtgärder för att öka deltagandet skulle därför behöva vidtas. Med ett högre deltagande skulle de positiva effekterna av mammografiscreening i form av lägre mortalitet i bröstcancer sannolikt öka med en ännu bättre kostnadseffektivitet som följd.

# Slutsatser

---

Den hälsoekonomiska analysen tyder på att kostnadseffektkvoten för populationsbaserad mammografiscreening inom alla analyserade åldersintervall 40–69 år, 50–69 år och 50–74 år är måttlig. Vid analyser utifrån sjukvårdens perspektiv, dvs. när enbart direkta kostnader som kan hänföras till sjukvården tas med i analysen, ligger den inkrementella kostnadseffektkvoten precis över 100 000 kronor per QALY i två av analyserna och 200 000 kronor per QALY i jämförelsen mellan 40–69 år och 50–69 år.

Känslighetsanalyserna med den probabalistiska metoden PSA visar att resultaten för sjukvårdsperspektivet är mycket stabila medan sannolikheten för kostnadseffektivitet sjunker något för samhällsperspektivet och sjunker ytterligare för perspektivet där både produktionsbortfall och konsumtionseffekter inkluderas.

Sammantaget tyder de hälsoekonomiska analyserna på att populationsbaserad mammografiscreening i Sverige kan bedömas som en kostnadseffektiv åtgärd enligt nuvarande rekommendationer för screening.

# Referenser

---

1. Cancer Research UK. Breast screening review [www.cruk.org.uk/breastscreeningreview](http://www.cruk.org.uk/breastscreeningreview) 2012.
2. Sveriges Kommuner och Landsting. Insatser inom cancerstrategin 2010-2012. Insatser för tidig upptäckt. Ännu bättre cancervård - Delrapport 4. [www.skl.se](http://www.skl.se). 2013.
3. Hall, P. Mammografiscreening är här för att stanna. Individuella screeningprogram kan ge bättre effekt. [Mammography screening is here to stay. Individual screening programs may be more effective]. *Läkartidningen*. 2012; 109(13):684-5.
4. Jorgensen, KJ, Gotzsche, PC. Dödligheten i bröstcancer minskar - men inte tack vare screening. Dags att slopa mammografiscreening. [Mortality in breast cancer is decreasing--but not because of screening. Time to abolish the mammography screening]. *Läkartidningen*. 2012; 109(13):690-2.
5. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012.
6. Gotzsche, PC, Nielsen, M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1):CD001877.
7. Tonelli, M, Gorber, SC, Joffres, M, Dickinson, J, Singh, H, Lewin, G, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *Cmaj*. 2011; 183(17):1991-2001.
8. Kalager, M, Zelen, M, Langmark, F, Adami, HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*. 2010; 363(13):1203-10.
9. Jorgensen, KJ, Zahl, PH, Gotzsche, PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ*. 2010; 340:c1241.
10. Kalager, M, Adami, HO, Bretthauer, M, Tamimi, RM. Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program. *Annals of internal medicine*. 2012; 156(7):491-9.
11. EUnetHTA. HTA core model for screening technologies: Joint Action WP4; 2012.
12. Drummond, MF, O'Brien, B, Stoddard, GL, Torrance, GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. second edition ed. Oxford: Oxford Medical Publications; 1997.



13. LFN. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) [www.tlv.se](http://www.tlv.se).
14. Nystrom, L, Andersson, I, Bjurstam, N, Frisell, J, Nordenskjold, B, Rutqvist, LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002; 359(9310):909-19.
15. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Breast Cancer Screening: Systematic Review. 2011 [cited 2012 November 30]; Available from: <http://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2012/09/Systematic-review.pdf>
16. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the U. S. 2009 [cited 2012 November 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36392/pdf/TOC.pdf>
17. Njor, S, Nystrom, L, Moss, S, Paci, E, Broeders, M, Segnan, N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *Journal of medical screening*. 2012; 19 Suppl 1:33-41.
18. Paci, E. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *Journal of medical screening*. 2012; 19 Suppl 1:5-13.
19. Persson, U, Hjelmgren, J. Hälso- och sjukvården behöver kunskap om hur befolkningen värderar hälsan [Health services need knowledge of how the public values health]. *Läkartidningen*. 2003; 100(43):3436-7.
20. Burström, KR, C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002. ISSN: 2000-1843. 2006.
21. Lidgren, M, Wilking, N, Jonsson, B, Rehnberg, C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. 2007; 16(6):1073-81.
22. Södra Regionvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för Södra Sjukvårdsregionen 2013. 2013 [cited; Available from: <http://www.skane.se>
23. Dahlberg, L, Lundkvist, J, Lindman, H. Health care costs for treatment of disseminated breast cancer. *European journal of cancer*. 2009; 45(11):1987-91.
24. Lidgren, M, Wilking, N, Jonsson, B, Rehnberg, C. Resource use and costs associated with different states of breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007; 23(2):223-31.
25. Ekonomifakta. Sociala avgifter 2011. [cited; Available from: [www.ekonomifakta.se](http://www.ekonomifakta.se)
26. Statistics Sweden. Statistikdatabasen Arbetsmarknad Lönestrukturstatistik, hela ekonomin. 2011 [cited 2013 February 08]; Available from: [www.scb.se](http://www.scb.se)

27. Ekman, M. Studies in health economics. Modelling and data analysis of costs and survival. Stockholm: EFI the Economic Research Institute; 2002.
28. Briggs, AH, Weinstein, MC, Fenwick, EA, Karnon, J, Sculpher, MJ, Paltiel, AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. Value Health. 2012; 15(6):835-42.
29. Cancerfonden. Kvinnor deltar olika i mammografiscreening. Pressmeddelande [www.cancerfondense](http://www.cancerfondense.se). 2008.