

Mini-HTA PGD = Preimplantatorisk genetisk diagnostik

2007-09-21

Arbetsmaterial Testversion 2007-05-25

Mini-HTA-protokoll för VGR och Sahlgrenska akademien

Protokollet och arbetsfält kan justeras och utvecklas allt efter behov. Avsikten är att ifyllt protokoll i normalfallet omfattar 2 – 5 sidor.

Fråga 1 - 5: Inledning, sjukdomsgrupp/hälsoproblem

1a) Vem är förslagsställare (personer och verksamhet)

Bo Hallin, Sjukvårdsstrateg, VGR.

b) Vilka står bakom förslaget förutom förslagsställaren?

Prioriteringsrådet för VGR och ledningen för SU.

c) Har verksamheten tidigare genomfört Mini-HTA för den aktuella teknologin?

Ingen tidigare HTA angående PGD har genomförts vid Reproduktionsmedicinska enheten.

d) Vilka har genomfört Mini-HTA:n (namn, tjänst)?

Ann Thurin Kjellberg, med.dr. överläkare, Reproduktionsmedicin

Inger Bryman, docent, verksamhetschef, Reproduktionsmedicin

Kersti Lundin, docent, laboratoriechef, Reproduktionsmedicin

Charles Hanson, docent, genetiker, Reproduktionsmedicin

Stina Järholm, psykolog, Reproduktionsmedicin

Frida Ahlfors, ST-läkare, Klinisk genetik

e) Eventuella conflicts of interest för förslagsställare och de som genomfört Mini-HTA:n?

Ingen ”conflict of interest” föreligger.

2 a) Namnet/beteckningen för den teknologi Mini-HTA:n avser?

Preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD).

b) Ange PICO (patients, intervention, comparison, outcome)

P = Föräldrapar med hög risk för allvarlig genetisk sjukdom hos sin avkomma

I = IVF (provrörsbefruktning) och PGD samt embryo transfer vid frånvaro av sjukdomsanlag

C = Spontan graviditet med traditionell fosterdiagnostik och eventuellt graviditetsavbrytande vid förekomst av sjukdomen

O = Diagnostisk säkerhet avseende födda barn utan den sjukdom man vill undvika

Antal födda friska barn

Antal sena aborter på grund av sjukdom hos fostret

Patienternas upplevelser

Etiska aspekter

c) beskriv i en mening den fokuserade fråga enl PICO som studerats i Mini-HTA:n

Är PGD ett bättre alternativ än spontan graviditet med fosterdiagnostik och eventuellt avbrytande, för föräldrapar med hög risk att få barn med svår ärftlig sjukdom, avseende methodsäkerhet, antalet födda friska barn, antalet sena avbrytanden, patientacceptans samt avseende etisk hänsyn?

3. Berörda förslagsställares värdering av föreslagen teknologi med motivering varför teknologin önskas införd inkl ev beskrivning hur teknologin rimmar med verksamhetens/sjukhusets måldokument, roll i VGR, befintlig infrastruktur. *Här kan också beskrivas om mer-/mindrekostnad kan förväntas för andra samhällssektorer. Beskriv kortfattat vid behov förväntad utveckling inom området teknologin berör och ange vilka osäkerheter som kan finnas i denna bedömning*

Par som bär på anlag för en genetiskt betingad sjukdom löper relativt stor risk att föda barn som drabbas av sjukdomen. Vanligtvis erbjuds dessa par i dagsläget prenataldiagnostik, PND (fostervattenprov eller moderkaksprov) se punkt 6. I de fall då fostret bär på sjukdomsanlaget får föräldrarna välja om de vill avbryta graviditeten, vilket flertalet gör. För många par utgör detta ett etiskt problem. Särskilt par som redan tidigare genomgått fosterdiagnostik och därefter ett eller flera avbrytanden känner ett stort motstånd mot att göra några nya graviditetsförsök.

I dag finns ett alternativ, PGD, där den genetiska analysen utförs på befruktade ägg, i samband med provrörsbefruktning, innan dessa återinförs i kvinnan. Genom att biopsa och analysera 1-2 celler kan man sedan välja ut embryon (befruktade ägg) som inte har sjukdomsanlaget och återföra endast dessa. Vid PGD upphör därför risken för att få ett foster med sjukdomsanlaget i stort sett helt och paret slipper en orolig väntan och ett eventuellt sent graviditetsavbrytande. Att en provrörsbefruktning måste utföras, utgör i vissa fall ett hinder för vissa par. För par som däremot redan befinner sig i en infertilitetssituation, ses detta inte som ett lika stort problem. PGD utgör också en behandlingsmöjlighet för de par som riskerar att få barn med allvarlig sjukdom och som av etiska, moraliska eller känslomässiga skäl tidigare har avstått från att göra försök att få barn då de varken velat riskera få ett barn med den ärftliga sjukdomen eller att göra sent graviditetsavbrytande. För vissa par med upprepade missfall, som beror på en translokation eller inversion, ger PGD bästa möjligheten kunna få friska barn då man kan välja kromosomalt normala embryon. PGD-tekniken kan också användas för att ge möjlighet att rädda ett befintligt barn med en dödlig sjukdom genom att ett friskt syskon föds med samma HLA-typ men utan sjukdomen och kan donera navelsträngsblod som används vid behandling av det sjuka barnet (PGD-HLA). Denna metod bör utredas separat.

Det första PGD-barnet i Norden föddes 1996 efter behandling i Göteborg. Därefter har PGD-verksamheten fortsatt på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, men i betydligt större omfattning i Stockholm (Karolinska). Över 1000 barn har fötts efter PGD i världen. I hela Norden bedrivs idag PGD vid 9 kliniker i alla länder utom Norge. 2005 utfördes 50 PGD-cykler i Sverige.

Tidigare var endast ett mycket litet antal sjukdomar tillåtna för PGD. I lagen om genetik, integritet och etik från 2006 regleras användandet av PGD, som där etiskt jämföras med annan prenataldiagnostik (PND) vilket gör att möjligheterna att utföra PGD utökats betydligt. Detta kommer med stor sannolikhet att innebära fler analyser och därmed ökade kostnader då fler patienter kommer att bli aktuella för behandlingen. Kostnaderna ökar även på grund av att metoderna måste utvecklas kontinuerligt, allteftersom fler genetiskt ärftliga sjukdomar accepteras för PGD. Samtidigt kan minskade kostnader i andra sektorer förutses, såsom färre fostervattenprov/moderkaksprov och färre sena graviditetsavbrytanden, och även färre födda barn med genetisk sjukdom.

4. Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad?

Beskriv kortfattat symtomen samt ange vilken/vilka av följande som i första hand är applicerbart (viktigaste risk)

a) risk för förtida död

b) risk för permanent sjukdom/skada och nedsatt livskvalitet

c) påverkan på funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet

Gemensamt för sjukdomarna är att de är allvarliga och de flesta av dem leder till förtida död, några redan i barndomen och risken för permanent skada eller sjukdom och nedsatt livskvalitet är stor.

5. Aktuella sjukdomens uppskattade prevalens och incidens i regionen?

För den allmänna populationen är risken att föda ett barn med en allvarlig skada eller utvecklingsstörning ca 2-3 %. Prevalensen för de olika genetiska sjukdomar som kan komma i fråga vid PGD är mycket varierande. Befolkningsundersökningar har visat att risken att föda ett barn med monogen sjukdom som debuterar innan 25 års ålder är 3,6/1000.

6. Vilken är nuvarande vård på sjukhuset/i regionen? Beskriv kortfattat.

Nuvarande vård utgörs främst av PND med fostervattenprov (amniocentes) och moderkaksprov (chorionvillibiopsi). De patienter där PND skulle kunna ersättas av PGD är de där det finns en känd ökad risk för monogen sjukdom eller nedärvd kromosomavvikelse hos någon av föräldrarna.

a) antal patienter/år

Uppskattningsvis genomförs ca 60 analyser per år i VGR på grund av känd ökad risk för monogen sjukdom eller nedärvd kromosomavvikelse.

b) faktisk väntetid f.n

Väntetiden är kort för att få PND, från dagar till några veckor beroende på tidpunkten i den aktuella graviditeten.

c) resultat av nuvarande vård för patientgruppen Beskriv kortfattat viktigaste kliniska effekt(er)

d) kort beskrivning av nuvarande vårdkedja

Fostervattenprov tas efter graviditetsvecka 15 för att minska risken för missfall och skador på fostret. Det kvarstår trots detta en ökad missfallsrisk på 1 %, jämfört med graviditeter där man inte utför invasiv fosterdiagnostik. Metoden innebär också en ökad risk för klumpfot hos fostret på 0,1 % orsakat av fostervattenläckage. I flertalet fall görs sedan kromosomodling på cellerna från vätskan och diagnostiken är då mycket säker med en diagnostisk träffsäkerhet på 99,4-99,8 (SBU 2006). Nackdelen med fostervattenprov är att det görs sent i graviditeten och kromosomodlingen tar ytterligare ca 2 - 3 veckor att analysera. Det gör att föräldrarna ofta inte får besked förrän efter graviditetsvecka 18, vilket innebär att om de väljer avbrytande måste de söka tillstånd från socialstyrelsen och därefter genomgå tvåstegsabort vilket för de flesta är mycket psykiskt påfrestande.

Moderkaksprov går att göra tidigare i graviditeten, från graviditetsvecka 10. Denna metod används oftast när man planerar DNA-diagnostik. Den diagnostiska träffsäkerheten för kromosomanalys är ca 97,5 – 99,6 (SBU). DNA-diagnostiken är också en säker metod.

Risken för missfall ökar även med moderkaksprov med ca 1 %. Risken för klumpfot ökar med 0,2 %. Risken att det förekommer mosaicism i moderkakan, vilket innebär att cellerna i

moderkakan inte motsvarar de som finns i fostret, är ca 1 %. Ibland skickas prover till andra laboratorier inom eller utom landet för analys. Att ta moderkaksprov är tekniskt svårare och provtagare med lång erfarenhet har bättre resultat. Ett eventuellt graviditetsavbrytande efter moderkaksprov kan i flertalet fall göras innan 18 graviditetsveckor men tvåstegsabort krävs i flertalet fall om cellodling görs.

Enligt en Dansk HTA avseende PGD från 2002 är den samlade risken för falskt positivt svar vid all PND omkring 1 % (men detta kan oftast minskas genom att man tar ett nytt prov om man misstänker placentamosaicism), och samlade risken för falskt negativt svar omkring 0,03.

e)

Fråga 7 - 13: Teknologi

7 a) På vilken(a) indikation(er) ska teknologin användas?

Enligt lagen om genetisk integritet m.m. (2006:35) får PGD endast användas för par som bär på en specifik, allvarlig monogen eller kromosomal ärftlig sjukdom, som innebär hög risk att få barn med genetisk sjukdom eller skada. Detta är en vidgning av indikationerna jämfört med tidigare föreskrifter, som angav att diagnostik med PGD endast fick göras ”av allvarliga, progressiva, ärftliga sjukdomar som leder till tidig död och där ingen bot eller behandling finns”. De sjukdomar som det hitintills genomförts flest PGD-behandlingar för är: cystisk fibros, dystrofia myotonica, Huntingtons sjukdom, beta-thalassemi, spinal muskeltrof, Duchennes muskeldystrofi och fragile X. En annan vanlig orsak är risk för obalanserad kromosomavvikelse på grund av translokation hos någon av föräldrarna.

b) Var avses teknologin användas (setting)?

Behandling skall utföras på Reproduktionsmedicin, i samarbete med Klinisk Genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Genetiska analyser kommer att utföras på Reproduktionsmedicin och/eller på Klinisk Genetik.

c) Hur många patienter beräknas bli aktuella i verksamheten/på sjukhuset/i regionen per år? Definiera så tydligt som möjligt vilka patienter inom given diagnos som är aktuella för teknologin

Antal patienter beräknas till 16 par (ca 32 behandlingar) per år de närmaste åren.

d) Innebär användning av teknologin en förändring jämfört med nuvarande antal pat som behandlas?

F.n. behandlas 3-4 par (ca 6 behandlingar) per år. De vidgade indikationerna lagändringen gör sannolikt att ett större antal patienter kommer att välja PGD jämfört med tidigare.

e) Beskriv kort ev. förändringar i nuvarande patientflöden (inkl antal pat) inom sjukhuset/VG

Troligen leder en satsning på PGD till att fler utomlänspatienter kommer att behandlas och man kan också avstå från att remittera vissa patientgrupper till Stockholm eller andra centrum.

8 a) På vilket sätt är teknologin ny jämfört nuvarande praxis?

Till skillnad från vid PND, kan man vid PGD utvälja ett friskt embryo *innan* graviditeten kommer till stånd och man kan på så sätt med hög säkerhet veta att fostret inte bär på sjukdomen. Paret undviker också lång väntetid på resultat av analysen och eventuella sena graviditetsavbrytanden.

b) Beskriv vilka metoder (ange namn) teknologin ersätter/kompletterar.

Ersätter/kompletterar annan prenataldiagnostik med fostervattenprov (amniocentes) eller moderkaksprov (chorionvillibiopsi).

c) Beskriv om dessa (ange namn) bedöms kunna ersättas helt, delvis (ex: cirka 50%), inte alls

För par där det föreligger en känd ökad risk för monogen sjukdom eller nedärvd kromosomavvikelse kan PND sannolikt komma att ersättas till ca 25 %. Patientgruppen är mycket heterogen avseende indikationer, etiska synpunkter och fertilitetssituation och de väljer olika strategier utifrån just sin individuella situation.

9. Redovisa litteratursökningsprocessen med bilagor enl instr i Vägledning sid 3-4.

Här redovisas också om HTA-rapport (SBU/annan HTA-enhet, i/utom Sverige) eller annan systematisk översikt (ex Cochrane) finns i ämnet. (Se Vägledning).

Se bilaga 1.

a) sökstrategin

b) exklusions- och inklusionskriterier för artiklar samt limitering

c) kommentarer för exklusioner (bilaga 3)

d) förteckning av artiklar som slutligt inkluderats för granskning (se nedan 10b)

Redovisa i förekommande fall vilka av slutligen inkluderade artiklar som är industrisponsrade studier

10 a) Beskriv i en mening kunskapsläget för teknologin i form av toppen av evidenspyramiden.

Studier visar att den diagnostiska säkerheten för IVF och PGD är god (99,7%) och att effektiviteten (d.v.s. födda friska barn per behandling), på 15% för PGD är rimlig, men för frågor rörande patienternas upplevelser finns endast studier av lågt bevisvärde.

b) Redovisa inkluderade artiklar enl principerna i bifogad tabell (Se vägledning sid 4).

Ange absolut (ARR)/relativ riskreduktion (RRR) samt NNT (numbers needed to treat) om tillämpligt

Se bilaga 2.

c) Gör samlad bedömning av kunskapsläget (Se Vägledning) för viktigaste effektmått, enligt den definierade frågan, av studerade effekter av teknologin och redovisa den i sammanfattningen (sid 6).

Evidensläget avseende den diagnostiska säkerheten för PGD är att denna är hög, det vill säga att det inte föds barn med den genetiska sjukdomen när PGD har utförts. Endast ett litet antal studier finns avseende livskvalitetsfrågor. Evidensläget gällande patientacceptans för PGD jämfört med för annan PND, är att med aktuell bedömningsmall finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag. De enkätstudier som gjorts visar dock samstämmigt att metoden har ett stort värde som alternativ för den utsatta patientgrupp, som redan genomgått en eller flera graviditeter med barn som drabbats av genetisk sjukdom.

11. Medför användning av nya teknologin andra, önskade eller oönskade, effekter och/eller risker?

Flertalet par med risk för genetisk sjukdom hos avkomman har inte fertilitetsproblem men måste ändå genomgå en eller flera IVF-behandlingar vid PGD. Dessa behandlingar är i sig komplicerade och belastande för paret. Det kan ej heller garanteras att IVF-behandling med PGD leder till graviditet, även om den upprepas flera gånger.

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) samlar in statistik från majoriteten av kliniker i Europa som utför PGD. Resultaten visar att graviditetsfrekvensen är något lägre jämfört med IVF utan PGD. Säkerheten i PGD-diagnosen bedöms vara ca 99 %, vilket är väl jämförbart med PND (se punkt 6). Rapporter om feldiagnos vid PGD är sparsamma och i dag finns 28 feldiagnoser rapporterade för 8987 återförande av befruktade ägg (ESHRE PGD consortium 2007, manuskript). Då något heltäckande system för inrapportering av feldiagnoser ännu inte existerar får vi utgå från att det finns ytterligare ej inrapporterade fall med feldiagnos.

Ännu har inga stora internationella undersökningar av barn födda efter PGD genomförts, men det existerar i dag inga indikationer på ökade risker, jämfört med IVF. En ännu ej publicerad belgisk rapport, baserad på en uppföljning av 583 barn födda efter PGD, redovisad vid ESHG (European Society of Human Genetics) 2007, visar att missbildningsfrekvensen är jämförbar med enbart IVF (ca 2 %).

När det gäller själva IVF-behandlingen finns ett flertal uppföljningsstudier av barnen som visar på hög säkerhet. En svensk registerstudie, publicerad i the Lancet 1999, där alla barn födda efter IVF 1982-1995 (n=5856) jämfördes med barnen födda i befolkningen samma period (1 505 724) visade att de ökade risker för barnen som observerats bland IVF-barnen främst orsakades av att de föddes för tidigt. Detta i sin tur berodde på flerbörden och högre ålder hos modern och inte på IVF-tekniken i sig. I Sverige idag tillämpas ett-embryo återförande och andelen flerbörd har dramatiskt minskats under senare år (ref. bilaga 3).

12 a) Finns kända pågående vetenskapliga studier av teknologin på andra sjukhus i Sverige/utlandet?

Såvitt vi kunnat finna, pågår inte några vetenskapliga studier avseende jämförelser mellan PND- och PGD-teknikerna.

b) Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller i övr Sverige?

Karolinska sjukhuset, Stockholm.

c) När kan den nya teknologin startas upp?

För vissa indikationer; omedelbart, för andra; inom ett till ett par år då nya laboratorietekniker behöver sättas upp.

13 a) Är teknologin rekommenderad av SBU, Socialstyrelsen, specialitetsförening(ar) eller sektorsråd?

Från och med 1/7 2006 är PGD reglerad i lag (Lagen om genetisk integritet m.m. (2006:35)). Riksdagen godkänner och vidgar användandet av PGD. Ett förslag från Socialstyrelsen beträffande nya föreskrifter/allmänna råd avseende formerna för bl.a. patientinformation vad gäller fosterdiagnostik inkluderande även PGD är under remissbehandling.

Fråga 14: Patient/etik

14. Vilka är de etiska konsekvenserna av om den nya teknologin används/ej används (Se Vägledning sid 8)

Såväl etiska som religiösa frågeställningar finns vid all fosterdiagnostik och utgör inte något specifikt problem för PGD.

Fördelarna med PGD är att diagnostik görs innan implantation och paret slipper därmed den påverkan på livskvalitet och den stress som fosterdiagnostik längre fram i graviditet innebär, då anknytning till det blivande barnet redan är påbörjad. Att behöva göra ett sent avbrytande av graviditet på grund av sjukdom hos fostret kan orsaka samma sorg som vid neonatal död. Etiska problem som kan uppstå med PGD är att de berörda föräldrarna har så högt ställda förhoppningar på PGD som metod, att de hamnar i en livssituation som är präglad av förlust, om inte tekniken resulterar i ett fött barn. Därför är detaljerad information om metoden samt att den enbart erbjuds till en noga selekterad patientgrupp av största vikt.

Att metoden är teknisk och förutsätter IVF kan också för vissa par innebära såväl etiska som religiösa problem. Studier visar också att IVF som behandling upplevs som en nackdel med metoden och att önskan att själv styra sin reproduktion kommer att göra att en del par fortsatt väljer den behandling som för de flesta är aktuell idag, traditionell fosterdiagnostik och eventuell sent avbrytande av graviditeten.

En annan etisk svårighet är oron att tekniken med PGD på sikt kan leda till att embryoselektion blir alltför okomplicerad och tillgänglig för andra grupper, än de nu berörda, vilket kan resultera i en selektion som på sikt riskerar att påverka synen på människor med handikapp. Denna fråga regleras dock i nuvarande lagstiftning.

PGD innebär inte att andra patientgrupper trängs undan. PGD som teknik vänder sig till en förhållandevis liten patientgrupp. För berörd patientgrupp är dock möjligheten att ta ställning till PGD av yttersta vikt. De rör sig om föräldrar där någon är bärare av eller har en allvarlig genetisk sjukdom och fött ett sjukt barn eller genomgått traditionell fosterdiagnostik och därefter en eller flera sena graviditetsavbrytanden. För denna grupp har studier visat att möjligheten att ta ställning till att i stället kunna göra PGD har en positiv påverkan på såväl autonomi, stress som upplevd livskvalitet. PGD innebär att rimliga valmöjligheter inom fosterdiagnostik också kommer att kunna erbjudas till de par som är berörda av mycket komplicerade frågeställningar rörande en central livsfråga.

Fråga 15 - 16: Organisation

15. Har användande av teknologin konsekvenser för personalen vad gäller exempelvis information, utbildning, jämställdhet och arbetsmiljö?

Personalen på Reproduktionsmedicin och Klinisk Genetik kommer att behöva utökad information och i viss mån utbildning men det påverkar inte jämställdhet eller arbetsmiljö.

16. Kommer andra kliniker/servicefunktioner på sjukhuset/övriga VG att påverkas om teknologin används? Beskriv kortfattat hur nuvarande vårdprocesser –inklusive andra verksamheter – påverkas av användande av teknologin.

De par som är aktuella för PGD har oftast redan idag kontakt med Reproduktionsmedicin och Klinisk genetik och deras utredning berör endast sällan andra enheter. En ökad patientgrupp innebär mer arbete för dessa enheter. En kunskapsöverföring till bland annat Mödravården och Obstetriken kan komma att behövas.

Fråga 17 - 21: Ekonomi

17. Vad är kostnaderna, per patient och totalt, för nuvarande vård (som teknologin avser) i verksamheten/för sjukhuset/regionen?

Den patientgrupp som kommer ifråga för PGD är dels de som redan i dagsläget har möjlighet att genomgå sådan diagnostik men också en andel av de patienter som i nuläget genomgår PND, det vill säga fostervattenprov eller moderkaksprov och där föräldrarna bär på anlag för monogen eller kromosomal sjukdom. En del av dessa patienter har med de vidgade indikationerna i lagen nu också möjlighet att genomgå PGD.

För beräkningar av kostnad per födsel av friskt barn var god se fråga 21a.

Kostnader:

PND

Provtagningen (obstetrien)	5900 SEK
Moderkaksprov analyskostnad	5800 SEK
DNA-analys	7200/2=3600 SEK*
QF-PCR modern (kontamination)	6050 SEK
Summa:	29450 SEK per graviditet

*(beloppet halverat då analysen utförs på ca 50 % av patienterna)

Kostnad för eventuella graviditetsavbrytanden ej inräknade.

PGD

En IVF-cykel	31 794 SEK
Merkostnad för PGD (lab. etc)	20 240 SEK
Summa:	52 034 SEK per cykel

18. Vilka är kostnaderna för vård i enlighet med den föreslagna teknologin per patient och totalt för verksamhetsområdet/sjukhuset/regionen de närmaste åren?

Totalkostnaden för PGD för 32 cykler (16 par 2 cykler vardera: 1 665 088 SEK).

Se bilaga 4 för uträkningar. Beräknad kostnad per fött friskt barn med graviditetsfrekvens 15 % är ca 350,000 SEK enligt denna kalkyl. Några motsvarande säkra svenska siffror för PND finns ej (se danskt HTA, punkt 21a.)

19. Vilka är totala merkostnaderna/mindrekostnaderna för verksamhetsområdet/sjukhuset/ regionen de närmaste åren? Belys nettokostnaderna, dvs väg in eventuella besparingar och vinster inom övriga delar av regionen.

Bifoga kalkyl (Se ex i Vägledningen sid 12)

Vid utvidgning av PGD-verksamheten kommer ca 25 % (16 par) av diagnostiken att göras med PGD övriga med PND. En del av paren kommer dock, på grund av oro, att vilja göra även PND.

20. Finns utrymme för eventuella ovanstående merkostnader inom befintlig egen budget?

Verksamhet.....Område/division.....Sjukhus.....

Nej, det finns inget utrymme inom befintlig budget. Tidigare PGD-verksamhet har till viss del finansierats med forskningspengar. Eftersom PGD nu sannolikt införs som klinisk rutin måste kostnaderna täckas av sjukvården.

21. a) Är den nya teknologins kostnadseffektivitet känd, finns hälsoekonomiska analyser publicerade? (där nya teknologin värderas i relation till nuvarande metod, jmf PICO frågeställning).

Effektivitetsberäkningar är i detta fall svåra att göra. Vid PND är patienterna redan gravida, dvs. chansen att detta ska resultera i ett fött barn är mycket hög. Vissa av dessa barn kommer att vara sjuka då föräldrarna avstått från avbrytande. Svenska beräkningar av kostnaderna för ett fött sjukt barn finns inte tillgängliga, men är sannolikt mycket höga och måste inkluderas i PND-alternativet. I PGD-alternativet är effektiviteten räknat på chansen att bli gravid och att denna eventuella graviditet resulterar i ett fött barn.

Man har i Danmark år 2002 utfört en HTA avseende PGD och gjort hälsoekonomiska beräkningar. Det gjordes en kostnads-minimerings-analys där endast direkta kostnader inkluderades och här har också kostnaderna för graviditetsavbrytanden inberäknats. Man jämförde upp till 3 PGD-cykler med upp till 3 spontana graviditeter analyserade med PND. Beräkningarna var gjorda med samma effektmått, nämligen födsel av friskt barn. Beräknade kostnader för födda sjuka barn är inkluderade.

För PND-alternativet blev kostnaden	78 608 DKR
För PGD-alternativet blev kostnaden	112 390 DKR
Tilläggskostnaden (incremental cost) blev	33 782 DKR

Man visar i samma HTA i en cost-effectiveness analys, att görs upp till tre behandlingar med PGD har paret 36,5 % chans att få ett barn. Detta gör att per uppnådd födsel blir kostnaden för PGD-alternativet 308 256 DKR per födsel och för PND-alternativet 81 207 DKR (Incremental cost effectiveness ratio -54 279 DKR). Risken att ett barn fött efter PGD är sjukt är 0,021 %. Vid behandling med upp till tre spontana graviditeter med PND är chansen att få ett barn 98,7 %, men det är då 1,9 % risk att barnet är sjukt.

Beräkningar avseende risken för graviditetsavbrytande visade liten risk vid PGD (upp till 3 cykler) 0,3 % men ökad risk för PND (upp till 3 graviditeter) på 30,4 %. Tilläggskostnaden för varje undvikt senabort vid PGD blev 111 242 DKR.

Man konkluderar att i den begränsade målgrupp som berörs av PGD kan kostnadsökningen per uppnådd födsel vid PGD te sig acceptabel.

b) Ange isåfall kunskapsläge samt värdering av kostnadseffektiviteten enligt SoS klassifikation

(Se Vägledning sid 12)

Den danska HTA:n utgör i detta avseende en studie av godtagbar kvalitet, visst hälsoekonomiskt evidens avseende beräknad kostnadseffektivitet för PGD kan anses föreligga.

Fråga 22 – 23 Allmänna frågor kring Mini-HTA:n

22 a) Beskriv kort vilka ev. osäkerheter som kan finnas i övriga bedömningar i denna Mini-HTA

Denna mini-HTA baserar sig dels på studier med högt evidensvärde avseende säkerheten i metoden. För de frågor, som belyser hur paren vill välja mellan olika diagnostiska alternativ eller helt avstå från dessa, finns endast studier av lågt bevisvärde. Detta beror sannolikt på att det rör sig om ett litet antal patienter och en mycket komplex situation där etiska och praktiska frågor blandas.

b) föreslå vid behov tidpunkt för eventuell ny bedömning med Mini-HTA
Ej aktuellt.

23 a) Vilka viktiga kunskapsluckor har identifierats i denna Mini-HTA?

Se punkt 22 a.

b) Föreslå vid behov studie som kan besvara kunskapsluckor

Det är inte troligt att några stora randomiserade studier kommer att göras.

Sammanfattning enligt följande rubriker (totalt max cirka 15 rader)**Metod och målgrupp**

Denna metod för prenataldiagnostik innefattar provrörsbefruktning och preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) där ett befruktat ägg utan anlag för genetisk sjukdom, utväljs innan återförandet till kvinnan. En liten grupp av par med risk för allvarlig genetisk sjukdom hos avkomman utgör målgruppen.

Frågeställning (PICO)

Är PGD ett bättre alternativ än spontan graviditet med prenatal diagnostik (PND) och eventuellt avbrytande, avseende metodsäkerhet, antalet födda friska barn, antalet sena avbrytanden, patientacceptans samt etiska hänsyn?

Studerad patientnytta

Metodens säkerhet är väl jämförbar avseende diagnostisk säkerhet med PND (99% träffsäkerhet för båda metoderna). Fördel med PGD är tidig försäkran om friskt foster samt att inte behöva göra sena graviditetsavbrytanden.

Etiska aspekter kort sammanfattade

Metoden föredras enligt ett flertal enkätstudier av en liten utsatt patientgrupp, som redan genomgått en eller flera graviditeter med senabort eller med barn som drabbats av genetisk sjukdom. En nackdel ur etisk synpunkt är behovet av IVF-behandling.

Ekonomiska aspekter kort sammanfattade

En dansk HTA visar att per uppnådd födsel blir kostnaden för PGD-alternativet 308 256 DKR per födsel och för PND-alternativet 81 207 DKR (Incremental cost effectiveness ratio – 54 279 DKR). För svenska förhållanden saknas exakta beräkningar för PND-alternativet ffa beroende på att livstidskostnader för sjuka barn ej utförts.

Samlad bedömning av kunskapsläget enl SBU:s kriterier:

Vetenskapligt underlag i form av randomiserande studier saknas för att jämföra PND och PGD saknas. Diagnostiska säkerheten för PGD är god (evidensstyrka 2). Effektiviteten är rimlig, men lägre än för övrig PND (evidensstyrka 2). Slutsatsen att PGD upplevs som ett bättre alternativ än annan PND när det gäller patientacceptans och etiska hänsyn har ett otillräckligt vetenskapligt underlag (evidensstyrka 4). Mallar för standardiserad bedömning av bevisvärdet av enkätstudier saknas dock.

Förslagsställare

Namnförtydligande

Bilaga 1, Informationssökning

PICO:

P= föräldrapar med dokumenterat hög risk för allvarlig genetisk sjukdom hos blivande foster

I= In vitro-fertilisering + preimplantatorisk genetisk diagnostik samt embryo transfer vid frånvaro av sjukdomsanlag

C= Spontan graviditet med traditionell fosterdiagnostik och legalt avbrytande vid förekomst av sjukdomen

O= Födda barn utan den sjukdom man vill undvika,

Antal sena aborter på grund av sjukdom hos fostret

Livskvalitet

Etiska aspekter

Detta var det PICO som låg till grund för ursprungssökningen. I slutet av protokollskrivandet tillkom ytterligare ett outcome: Diagnostisk säkerhet, som alltså inte finns med i sökstrategin. (Se även kommentar längst ner på s. 6)

9a) Sökstrategi

1. Huvudfrågeställning, jämförelse PGD vs amniocentes/CVS (PND)

PubMed 2007-06-15

((genetic diseases OR genetic risk OR genetic predisposition to disease) OR (translocations) OR (monogenic diseases) OR (hereditary disease) OR (chromosomal abnormalities) OR (x-linked genetic disease) OR (y-linked genetic disease))

AND

((in vitro fertilization OR IVF OR ART OR assistive reproductive techniques) AND (preimplantation genetic diagnosis OR PGD OR preimplantation diagnosis))

AND

(prenatal diagnosis OR amniocentesis OR chorionic villi sampling OR chorion biopsy OR chorionic biopsy) AND (pregnancy OR "spontaneous pregnancy"))

Cochrane – se PGD resp. amniocentes

2. Delfrågeställning, PGD:

PubMed 2007-07-04

((retrospective study) OR (multicenter study) OR (systematic review) OR (randomized controlled trial) OR (clinical trial) OR (controlled clinical trial))

AND

((healthy babies OR healthy children OR take-home baby rate OR birth rate OR delivery rate OR "live child" OR "live birth outcome" OR "live birth") OR (quality of life) OR (pregnancy outcome OR pregnancy outcomes) OR abortion)

AND

(preimplantation genetic diagnosis OR PGD OR preimplantation diagnosis OR preimplantation genetic sampling OR preimplantation genetic screening)

AND

((genetic diseases OR genetic risk OR genetic predisposition to disease) OR (translocations) OR (monogenic diseases) OR (hereditary disease) OR (chromosomal abnormalities) OR (x-linked genetic disease) OR (y-linked genetic disease)))

NOT

(case report OR case reports))

2.1 PGD+SR:

(((((healthy babies OR healthy children OR take-home baby rate OR birth rate OR delivery rate OR "live child" OR "live birth outcome" OR "live birth") OR (quality of life) OR (pregnancy outcome OR pregnancy outcomes) OR abortion) AND (preimplantation genetic diagnosis OR PGD OR preimplantation diagnosis OR preimplantation genetic sampling OR preimplantation genetic screening) AND ((genetic diseases OR genetic risk OR genetic predisposition to disease) OR (translocations) OR (monogenic diseases) OR (hereditary disease) OR (chromosomal abnormalities) OR (x-linked genetic disease) OR (y-linked genetic disease)))) NOT (case report OR case reports))) AND systematic[sb]

Cochrane library 2007-07-02:

“preimplantation genetic diagnosis” OR “preimplantation genetic screening” OR “preimplantation diagnosis” OR PGD

3. Delfrågeställning, amniocentes/ CVS (PND):

PubMed 2007-07-10

(((((healthy babies OR healthy children OR take-home baby rate OR birth rate OR delivery rate OR "live child" OR "live birth outcome" OR "live birth") OR (quality of life) OR (pregnancy outcome OR pregnancy outcomes) OR abortion) AND AND (amniocentesis OR chorionic villi sampling OR chorion biopsy OR chorionic biopsy) AND ((genetic diseases OR genetic risk OR genetic predisposition to disease) OR (translocations) OR (monogenic diseases) OR (hereditary disease) OR (chromosomal abnormalities) OR (x-linked genetic disease) OR (y-linked genetic disease)))) NOT (case report OR case reports) AND ((Review[ptyp])))

OR

(((((healthy babies OR healthy children OR take-home baby rate OR birth rate OR delivery rate OR "live child" OR "live birth outcome" OR "live birth") OR (quality of life) OR (pregnancy outcome OR pregnancy outcomes) OR abortion) AND (amniocentesis OR chorionic villi sampling OR chorion biopsy OR chorionic biopsy) AND ((genetic diseases OR genetic risk OR genetic predisposition to disease) OR (translocations) OR (monogenic diseases) OR (hereditary disease) OR (chromosomal abnormalities) OR (x-linked genetic disease) OR (y-linked genetic disease)))) NOT (case report OR case reports))) AND systematic[sb]

Cochrane library 2007-07-09

(amniocentesis) or "chorionic biopsy" or "chorion biopsy" or "chorionic villi sampling"

9b) Exklusions- och inklusionskriterier för artiklar:

Ingen begränsning till studietyp gjordes för huvudfrågeställningen.

Till delfrågeställningarna gjordes dock under vägen vissa begränsningar, i syfte att få ner antalet träffar. I första hand ville man lokalisera systematiska översikter, men då detta inte gav något bra resultat utökades sökningarna till att omfatta andra översikter, samt i fallet PGD även retrospektiva studier, multicenter-studier, RCT's och andra "controlled trials". Se sökstrategierna för mer detaljer.

9c) Limitering:

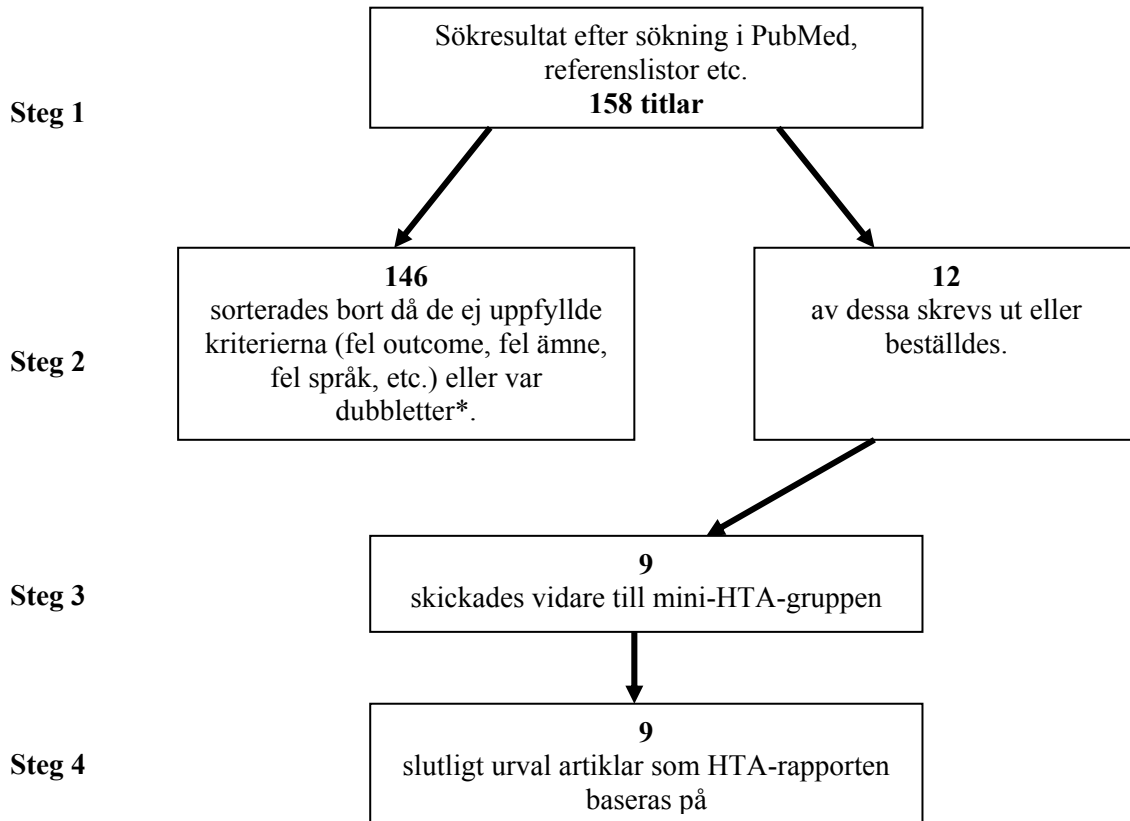
Språk: Skandinaviska språken samt engelska.

Publiceringsår: 1990 och framåt.

9d) Kommentarer för exklusioner:

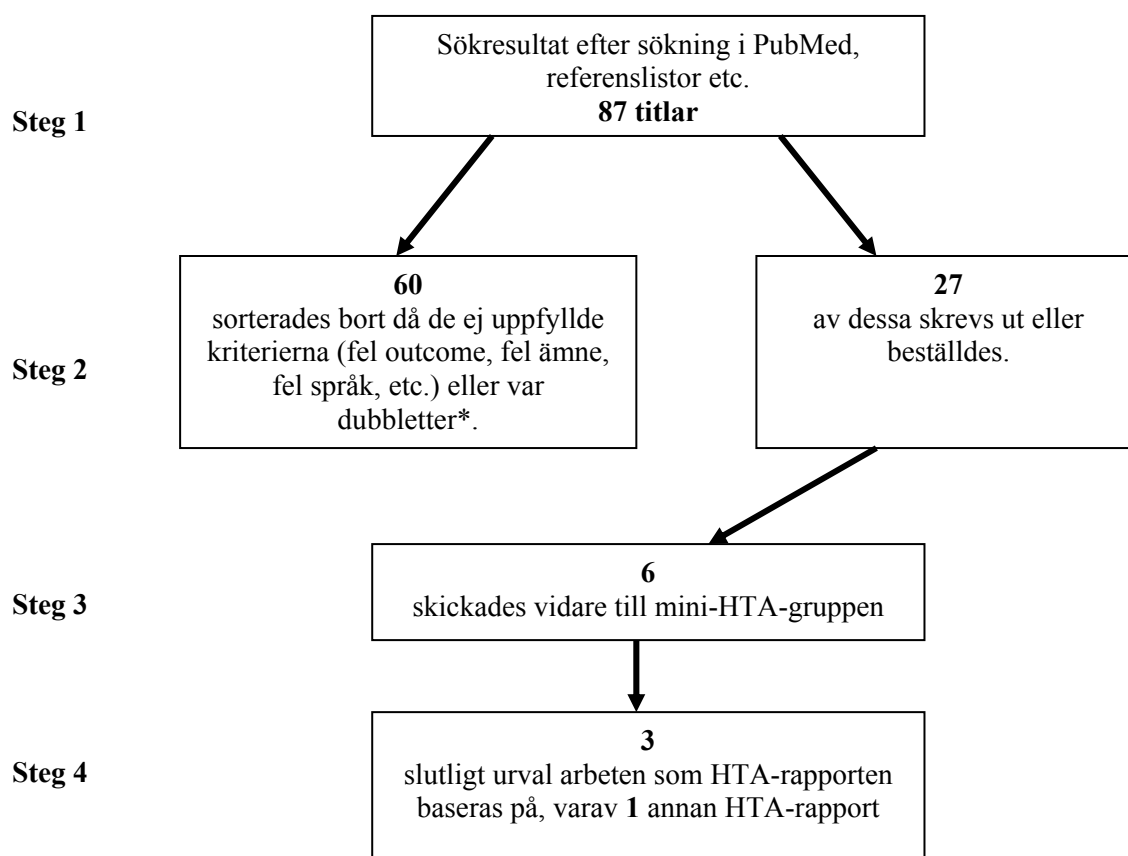
Se bilaga 4

1. PGD vs amniocentes/CVS:



* 111 av dessa titlar behandlade enbart PGD. Många nämner amniocentes/CVS, men bara i en bisats. 13 behandlade helt fel ämne, 10 var fel språk, och övriga 12 uteslöts av andra orsaker.

2. PGD



* Anledning till exklusion:

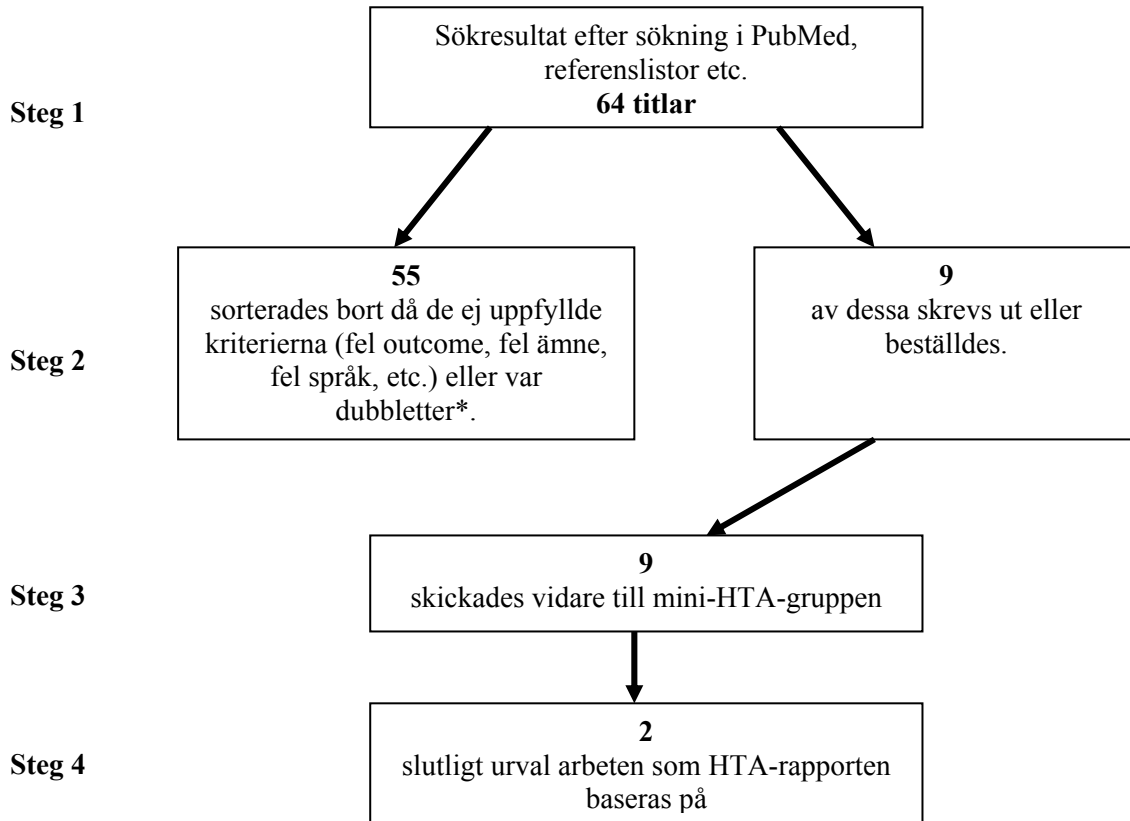
28 handlar om Downs syndrom eller aneuploidi, 13 handlar om PGD men har fel frågeställning, 11 handlar om fel ämne, 6 är på fel språk, och resterande 4 sorterades bort av andra orsaker.

Cochrane library:

En sökning i Cochrane-databaserna på orden *preimplantation genetic diagnosis* OR *preimplantation genetic screening* OR *preimplantation diagnosis* OR *PGD* gav 12 träffar i Cochrane reviews. Ingen av dessa var relevant för frågeställningen. Däremot lokaliserades 4 andra HTA-rapporter i databasen Technology Assessments. Två av dessa skickades vidare till gruppen – av de övriga två var en för gammal och en på ”fel” språk.

3. Amniocentes/CVS (PND):

Originalsökning enligt sökstrategi 3 gav 58 träffar. I nedanstående sökträd redovisas även de titlar som lokaliserats vid handsökning i referenslistor, samt en mer allmän sökning på amniocentes.



* Anledning till exklusion:

15 titlar handlar om Downs syndrom eller aneuploidi, 15 har fel inriktning (9 av dessa tittar på "multiple pregnancies"), 9 är fel språk, 7 är helt fel ämne, och resterande 9 exkluderades av andra skäl.

Cochrane library:

En sökning i Cochrane-databaserna på orden *amniocentesis* OR *chorionic biopsy* OR *chorion biopsy* OR *chorionic villi sampling* gav 21 träffar i Cochrane Reviews. En av dessa skickades vidare till gruppen. Övriga hade fel inriktning eller behandlade helt fel ämne.

Kommentar till informationssökning och urvalsprocess:

Den ursprungliga sökningen gjordes med utgångspunkt i ett PICO som jämför PGD med amniocentes/CVS. Då detta i princip enbart resulterade i artiklar med fokus på etik, gjordes även två separata sökningar på PGD respektive amniocentes/CVS. Detta främst för att få fram success rate för de olika metoderna, och efter hand blev sökningarna och urvalet inriktade på att utgöra bakgrundsmaterial till ursprungsfrågan. Sammantaget ger detta en mycket utspridd och omfattande sökprocess, där urvalet till bakgrundsmaterialet gjordes i samråd med personer från gruppen.

Litteraturlista

Publikationer inkluderade i protokollet:

Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S.

Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis.

Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003252.

Alsulaiman A, Hewison J.

Attitudes to prenatal and preimplantation diagnosis in Saudi parents at genetic risk.

Prenat Diagn. 2006 Nov;26(11):1010-4.

Cameron C, Williamson R.

Is there an ethical difference between preimplantation genetic diagnosis and abortion?

J Med Ethics. 2003 Apr;29(2):90-2.

Chamayou S, Guglielmino A, Giambona A, Siciliano S, Di Stefano G, Scibilia G, Humeau C, Maggio A, Di Leo S.

Attitude of potential users in Sicily towards preimplantation genetic diagnosis for beta-thalassaemia and aneuploidies.

Hum Reprod. 1998 Jul;13(7):1936-44.

Harper et al, 2007

ESHRE PGD Consortium data collection VII: cycles from January to December 2004 with pregnancy follow-up to October 2004. Opublicerat manuskript.

Hui PW, Lam YH, Chen M, Tang MH, Yeung WS, Ng EH, Ho PC.

Attitude of at-risk subjects towards preimplantation genetic diagnosis of alpha- and beta-thalassaemias in Hong Kong.

Prenat Diagn. 2002 Jun;22(6):508-11.

Ingerslev HJ, et al (Sundhedsstyrelsen)

Præimplantationsdiagnostik: en medicinsk teknologivurdering

Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter, 2002; 2(1).

Lavery SA, Aurell R, Turner C, Castello C, Veiga A, Barri PN, Winston RM.

Preimplantation genetic diagnosis: patients' experiences and attitudes.

Hum Reprod. 2002 Sep;17(9):2464-7.

Loeys B, Nuytinck L, Van Acker P, Walraedt S, Bonduelle M, Sermon K, Hamel B, Sanchez A, Messiaen L, De Paepe A.

Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome (MFS).

Prenat Diagn. 2002 Jan;22(1):22-8.

Metoder för tidig fosterdiagnostik: en systematisk litteraturöversikt. SBU-rapport 182.

Stockholm: SBU; 2006.

Miedzybrodzka Z, Templeton A, Dean J, Haites N, Mollison J, Smith N.

Preimplantation diagnosis or chorionic villus biopsy? Women's attitudes and preferences.

Hum Reprod. 1993 Dec;8(12):2192-6.

Sermon KD, Michiels A, Harton G, Moutou C, Repping S, Scriven PN, SenGupta S, Traeger-Synodinos J, Vesela K, Viville S, Wilton L, Harper JC.
ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004.
Hum Reprod. 2007 Feb;22(2):323-36. Epub 2006 Nov 28 .

Snowdon C, Green JM.
Preimplantation diagnosis and other reproductive options: attitudes of male and female carriers of recessive disorders.
Hum Reprod. 1997 Feb;12(2):341-50.

Vergeer MM, van Balen F, Ketting E.
Preimplantation genetic diagnosis as an alternative to amniocentesis and chorionic villus sampling: psychosocial and ethical aspects.
Patient Educ Couns. 1998 Sep;35(1):5-13.

Övriga referenser (ej från litteratursökningen):

Lag om genetisk integritet m.m. SFS 2006:351

Liebaers et al, 2007

Prel titel: *How healthy are children born after preimplantation genetic diagnosis?*
Manuskript, opublicerat

Referenser som skickats till gruppen men ej är med i protokollet:

Akhlaghpour S.

Chorionic villus sampling for beta-thalassemia: the first report of experience in Iran.
Prenat Diagn. 2006 Dec;26(12):1131-6.

Brambati B, Tului L.

Chorionic villus sampling and amniocentesis.
Curr Opin Obstet Gynecol. 2005 Apr;17(2):197-201.

Brumback BA, Holmes LB, Ryan LM.

Adverse effects of chorionic villus sampling: a meta-analysis.
Stat Med. 1999 Aug 30;18(16):2163-75.

Brun JL, Mangione R, Gangbo F, Guyon F, Taine L, Roux D, Maugey-Laulom B, Horovitz J, Saura R.

Feasibility, accuracy and safety of chorionic villus sampling: a report of 10741 cases.
Prenat Diagn. 2003 Apr;23(4):295-301.

Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME.

Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss.
Obstet Gynecol. 2006 Sep;108(3 Pt 1):612-6.

Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, Saade GR, Klugman S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME.

Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis.

Obstet Gynecol. 2006 Nov;108(5):1067-72.

McIntyre, L

Pre-implantation diagnosis

STEER 2001; 1(15)

Wessex Institute for Health Research and Development, University of Southampton. 2001:9.

Munné S.

Preimplantation genetic diagnosis and human implantation--a review.

Placenta. 2003 Oct;24 Suppl B:S70-6.

Papp C, Papp Z.

Chorionic villus sampling and amniocentesis: what are the risks in current practice?

Curr Opin Obstet Gynecol. 2003 Apr;15(2):159-65.

Renwick P, Ogilvie CM.

Preimplantation genetic diagnosis for monogenic diseases: overview and emerging issues.

Expert Rev Mol Diagn. 2007 Jan;7(1):33-43.

Seeds JW.

Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe?

Am J Obstet Gynecol. 2004 Aug;191(2):607-15.

Sermon K, Van Steirteghem A, Liebaers I.

Preimplantation genetic diagnosis.

Lancet. 2004 May 15;363(9421):1633-41.

Vandervors M, Staessen C, Sermon K, De Vos A, Van de Velde H, Van Assche E, Bonduelle M, Vanderfaellie A, Lissens W, Tournaye H, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I.
The Brussels' experience of more than 5 years of clinical preimplantation genetic diagnosis.

Hum. Reprod. Update. 2000 Jul-Aug;6(4):364-73.

Wapner RJ.

Invasive prenatal diagnostic techniques.

Semin Perinatol. 2005 Dec;29(6):401-4.

Författare, år	Typ av studie	Resultat	Kommentarer	Bevisvärde
Alfirevic, Z. 2003	Cochrane Metanalys. Jämförelse mellan amniocentes och CVS. Systematic review	14 randomiserade studier inkluderade. För lågriskpopulationen innebär amniocentes i andra trimestern 1% ökad missfallsrisk. 2:a trimester amniocentes är säkrare än tidig dito.		Högt (säkerheten PND)
Alsulaiman, A. 2006 Saudiarabien	Intervjustudie avseende attityderna till PND/PGD. N= 30 par som fött ett barn med genetisk sjukdom.	13 par skulle inte acceptera PGD, 11 skulle acceptera PGD, 2 var osäkra. Ju allvarligare sjukdom ju mer benägen att acceptera PGD. Yngre män är mer positiva än äldre. Knappt några av paren hade hört talas om PGD innan studien.	PGD är tillåtet enligt islamsk lag. Trots detta är 37 % av paren oroade av religiösa skäl. Av paren i studien var 74% kusiner.	Lågt (Patient acceptans PGD)
Cameron, C. 2003 Australien	Etiskt resonemang om PGD/PND	Diskussion rörande skillnader mellan att <u>välja ut ett friskt embryo</u> som vid PGD jämfört med att <u>välja bort ett sjukt</u> foster som vid PND, förs fram: 1. PGD etiskt neutralt då positivt resultat vid PGD balanserar negativt vid samma tidpunkt. 2. Abort integritetskränkande	Diskussion kring hur fosterdiagnostik kan påverka synen på handikappade.	Lågt (Etisk Diskussion PGD)
Chamayou, S. 1998 Italien	Studie (infoblad, enkät) avseende attityder till PGD kontra PND hos par som riskerar att få ett barn med β - thalassem. N=155 samt 74 IVF-patienter. Statistik: Frequency table analyses, bivariate association	77% av par med risk för thalassemi var positiva till PGD. Par som tidigare genomgått en abort och par som behandlas med IVF var mest benägna att välja PGD vid nästa försök.	Svarsfrekvens: oklart	Lågt (patient acceptans PGD)

ESHRE PGD consortium data collection VI 2007 Sermon, K. Belgien	Kumulativ sammanställning av utförda PGD-behandlingar och resultat fram t o m 2004.	24% av alla biopserade embryon lämpliga för transfer. Endast 17% av biopserade embryon från translokationspatienter lämpliga för transfer. Totalt 6200 cykler, Graviditetsfrekvens 18 % / äggutplock, 24% / embryo transfer.	Feldiagnostikssiffror utvärderade i ännu ej publicerade i data för collection VII (t o m 2005).	Högt (Diagnost. Säkerhet PGD)
Hui, P. H. 2002 Kina	Studie avseende (infoblad + intervju + enkät) attityder till PGD kontra PND. N=141 par som riskerade att få ett barn med α - eller β -thalassemie. Chi2	82.3% bedömde PGD som ett bättre eller likvärdigt alternativ (till PND). 29.1% skulle föredra PGD i samband med framtida graviditet. Kvinnor som redan hade ett sjukt barn eller som var subfertila var mer intresserade av PGD i samband med ev framtida graviditeter. Fördel med PGD: undvika abort. Nackdel: oro skada embryo, osäkerhet i metoden eller risk att inte bli gravid	Svarsfrekvens: 71%	Lågt (Pat. Acceptans PGD)
Lavery, S. A. 2002 Storbritannien, Spanien	Enkät avseende PGD till 67 par som har genomgått PGD varav hälften tidigare genomgått PND.	Av de par som genomgått både PND och PGD tyckte 40% att PGD var mindre obehagligt (än PND) och 35% tyckte att PGD var mer obehagligt (än PND). Fördel PGD: undvika aborter. Nackdel: färre barn. Av de par som ville gå igenom ytterligare en graviditet skulle 77% välja PGD, 15% välja PND och 8 % avstå från att göra någon diagnos.	Svarsfrekvens 53% (lång uppföljningstid). Hög tröskel för fertila par att genomgå IVF. ”Reproduktiv roulett”	Lågt (Pat. Acceptans PGD)
Loyes, B.	Fallstudier. Strategier för 9	De par som gjorde PGD (n=2) gjorde	Uttrycket av sjukdomen varierar	Lågt

2002 Belgien, Spanien Frankrike, Nederländerna	familjer med anlag för Marfan syndrom avseende amniocentes CVS eller PGD.	det p g a fertilitetsproblem och/eller flera upprepade aborter av sjuka foster och/eller p g a att man anser det fel att utföra abort. Sammanlagt 4 aborter utfördes efter CVS. Ett par med sjukt foster (PND) beslöt sig för att fortsätta graviditeten och föda barnet.	mycket varför det kan vara svårt att ta ställning till fosterdiagnostik. Val av metod är beroende av vilken teknik som är tekniskt möjlig/erbjuds.	(Pat. Acceptans PGD)
Miedzybrodzka, Z. 1993 Storbritannien	Enkät till kvinnor (N=329) avseende attityder om PGD kontra CVS. 43 st med genetisk sjukdom i släkten. Resterande är gravida utan känd genetisk sjukdom, IVF-patienter eller tidigare CVS-patienter av andra skäl. Statistik: Chi2	42% föredrog CVS och ev abort. 38% föredrog PGD särskilt de som tidigare genomgått genetisk rådgivning eller IVF. Bland IVF-pat 70% positiva till PGD. 9% av kvinnorna skulle inte abortera ett foster som vid PND visar sig vara sjukt.	Bland de första attitydstudierna som publicerats angående PGD. Ca 70% svarsfrekvens. Lågst svarsfrekvens (59%) i gruppen med genetisk sjukdom i släkten.	Lågt (Pat. Acceptans PGD)
SBU Metoder för tidig fosterdiagnostik 2006 Sverige	En systematisk litteraturöversikt avseende metoder för tidig fosterdiagnostik	KUB bästa metoden att upptäcka Downs syndrom (evidensstyrka 1). Invasiva test medför ökad risk för graviditetsförlust. Minst risk ger sent fostervattensprov, 1% (evidensstyrka 2). Kvinnor önskar tidiga besked i första trimestern (evidensstyrka 1).	Gäller screeningprogram avseende PND för hela populationen, ej PGD-patientgruppen.	Högt (Diagn. Säkerhet PND)
Sermon, K 2004 Belgien	Review	Ingen skillnad i implantationspotential mellan biopserade (2celler) och ickebiopserade ICSAde embryon När det gäller faktiska konstaterade feldiagnoser är dessa uppgifter ”anecdotal”. Uppgifter på 1-3% förekommer. De flesta av dessa feldiagnoser kan förklaras med att tekniken (särskilt PCR-tekniken) inte	Outcome: refereras till ESHRE consortium III	Medelhögt (Diagn. Säkerhet PGD)

		var lika välutvecklad som i dag.		
Snowdon, C. 1997 Storbritannien	Enkät attityder PGD kontra PND samt donatorinsemination, äggdonation, adoption. N=245 par med anlag för recessivt nedärvd sjukdom. Statistik: Chi2, Fishers exact, Kruskal-Wallis	50% föredrog PND. 25% föredrog PGD. Andra alternativ lägre skattade (donatorinsemination, äggdonation, adoption). Fördel med PGD: genetiskt samband med båda föräldrarna och tidig försäkran om friskt barn. 30% av kvinnorna skulle inte abortera ett foster som vid PND visar sig vara sjukt.	Människor tenderar att skatta fördelar med PGD i teorin, men i praktiken välja den metod som har störst chans till barn (PND). Par som genomgått tidigare PND och aborterat sjuka foster var mer positiva till PGD än de som inte varit med om detta. 52% svarsfrekvens.	Lågt (Pat. Acceptans PGD)
Sundhetsstyrelsen 2002 Danmark	HTA. Litteraturgenomgång avseende prenataldiagnostik/PGD i Danmark. Innehåller även en patientenkät. Exempel: CF och Blödarsjuka. Uppbyggnad av ett PGD-center. Cost-effectiveness kalkyl.	Konklusion: PGD praktiseras sedan 10 år på försöksbasis i ett flertal länder vilket "har bidraget til at konkretisere et erfaringsgrundlag og til at goere naervaerende analyse valid". Efterfrågat av patientgrupper med risk för barn med allvarliga genetiska sjukdomar. PGD är ett bra alternativ till traditionell prenataldiagnostik då paren slipper ta ställning till om ett sjukt foster skall aborteras eller inte. IVF i sig ger inga kortsiktiga risker (ev långtidsrisker ännu okända). Ju allvarligare sjukdom, desto större intresse för PGD. Den totala ökade kostnaden för att införa PGD blir blygsam när kostnader för prenatal diagnostik (+ ev abort med ev uppföljande samtal/sjukskrivning samt födda barn med genetisk sjukdom) avdrages.		Högt (Hela PICO)
Verger, M. M.	Enkät /diskussionsgrupp	Flera inducerad aborter och /eller	Viss skillnad i bedömning mellan	Lågt

1998 Nederländerna	avseende attityder PGD kontra PND (medical-biological panel/Social-ethical panel) Insamlade enl Delphi-method	sjukdomens allvarlighetsgrad ökar intresset för PGD. PND/PGD kan ev öka risken för minskad acceptans för handikappade barn	MedBio och SocEthi grupperna	(Pat. Acceptans PGD)
-----------------------	--	---	------------------------------	----------------------------

Bilaga 3. PGD = Preimplantatorisk genetisk diagnostik REFERENSLISTA

Bergh T, Nygren KG, Ericson A, Hillensjö T.

Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study.

Lancet. 354,9190:1579-85, 1999.

Helmerhorst FM, Keirse MJNC, Perquin DAM, Donker D.

Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies.

BMJ. 328:7434;261-, 2004.

Jackson RA, Croughan MS, Gibson KA, Wu YW,

Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis.

Obstet Gynecol. 103:3;551-63, 2004.

Wennerholm UB, Bergh C.

What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Singleton live births should also include preterm births.

Hum Reprod. 19:9;1943-5, 2004.

Bilaga 4. Kostnader PGD analys (exklusive IVF behandling)

Förberedelser (1x/par)			FISH	PCR
	Klinisk Genetiker			
	IVF läk			
	Barnmorska		4 900:-	4 900:-
	Genetiker/biolog			
	Test av prober		2 200:-	3 300:-
	Kromosomodling		1 500:-	
		Kostnad förberedelser /år (8+8 par)	68 800:-	65 600:-
Analys (1x/cykel)	Biopsi, fixering		2200:-	2200:-
	FISH/PCR		1200:-	1100:-
	Material (prober, pipetter, reagens)		3000:-	3000:-
		Kostnad per år (16 + 16 cykler)	102 400:-	100 800:-
Utvecklingskostnad Reproduktionsmedicin och Klinisk Genetik			60 000:-	80 000:-
Avskrivningskostnad (mikroskop, sekvenator etc)			70 000:-	100 000:-
		Kostnad övrigt per år	130 000:-	180 000:-
Kostnad per cykel, enbart PGD			18 825	21 625
Total årskostnad 16 + 16 cykler /år (utöver IVF-behandlingen)			301 200:-	346 400:-

Kostnadskalkyl

Kostnadskalkyl per försök

En IVF-cykel (äggutplockning) inklusive återföring: 31 794 SEK

Merkostnad för PGD enligt ovan 20 240 SEK

(baserat på 16 FISH cykler och 16 PCR cykler)

Beräknad total årskostnad 32 cykler a´ 52 034 SEK 1 665 088 SEK

Utlåtande HTA-kvalitetssäkringsgruppen 2007-09-21 PGD = Preimplantatorisk genetisk diagnostik

HTA-kvalitetssäkringsgruppen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda Mini-HTA i VGR. Yttrandet skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta samt ekonomiska och etiska aspekter på den studerade teknologin.

Mini-HTA:n har genomförts, på begäran av Bo Hallin, Program- och prioriteringsrådet i VGR, av en arbetsgrupp från Reproduktionsmedicin och Klinisk genetik, utsedda av berörd verksamhetschef och med Christina Bergh som stödperson. Mini-HTA:n och åberopad och förtecknad litteratur har sedan granskats av Henrik Sjövall och Lennart Jivegård. Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-kvalitetssäkringsgruppen och Mini-HTA-gruppen. Ett förslag till utlåtande som diskussionsunderlag har därefter skrivits av Henrik Sjövall och Lennart Jivegård och diskuterats vid HTA-kvalitetssäkringsgruppens möte 2007-09-19 varvid detta utlåtande beslutats. Christina Bergh (Reproduktionsmedicin) har ej deltagit i beslutet.

Ordlista/förklaringar:

IVF= in-vitro fertilisering, provrörsbefruktning. Ägg befruktas i provrör och återförs sedan till kvinnans livmoder

PGD= preimplantatorisk genetisk diagnostik. Ägg befruktas genom IVF. Från befruktade ägg (embryon) med 6-8 celler togs 1-2 celler ut för genetisk undersökning, för att avgöra om genetisk sjukdom/skada föreligger. Ett genetiskt normalt embryo återförs till kvinnans livmoder.

PND= prenataldiagnostik. De två idag vanligaste metoderna för PND är fostervattenprov och moderkaksprov i kombination med genetisk undersökning av foster-/moderkaksceller och eventuellt avbrytande av graviditet om sjukdom föreligger.

Frågeställning:

PICO

P = Föräldrapar med hög risk för allvarlig genetisk sjukdom hos sin avkomma

I = IVF (provrörsbefruktning) och PGD samt embryo transfer vid frånvaro av sjukdomsanlag

C = Spontan graviditet med traditionell fosterdiagnostik och eventuellt graviditetsavbrytande vid förekomst av sjukdomen

O = Primär outcome: -Diagnostisk säkerhet avseende födda barn utan den sjukdom man vill undvika

Sekundära outcome: -Antal friska födda barn (effektivitet)
-Antal sena aborter på grund av sjukdom hos fostret
-Patientacceptans
-Etiska aspekter

Fokuserad fråga: Är PGD ett bättre alternativ än spontan graviditet följt av fosterdiagnostik och eventuellt avbrytande, för föräldrapar med hög risk att få barn med svår ärftlig sjukdom, avseende methodsäkerhet, antalet födda friska barn, antalet sena avbrytanden, patientacceptans samt avseende etisk hänsyn?

Systematisk litteraturoversikt:

1. Sökning med utgångspunkt i ett PICO som jämför PGD med spontan graviditet och PND avseende diagnostisk säkerhet (födda barn utan den sjukdom man vill undvika) resulterade inte i några jämförande studier avseende diagnostisk säkerhet (primär outcome).

Nio arbeten, huvudsakligen enkäter avseende patientacceptans och etiska aspekter, inkluderades (sekundära outcome).

2. Som en utvidgad frågeställning avseende diagnostisk säkerhet för PGD som sådan, har en sökning genomförts. Toppen av evidenspyramiden utgörs av en HTA-rapport om PGD en stor registerstudie samt en review.
3. Som en extra frågeställning har sökning på motsvarande sätt skett avseende diagnostisk säkerhet av PND vid spontangraviditet. För denna frågeställning inkluderades 2 arbeten varav en SBU rapport och en Cochrane systematisk översikt.

Samlad bedömning evidensläge:

- Vetenskapligt underlag i form av randomiserade jämförande studier saknas för att bedöma diagnostisk säkerhet (födda barn utan den sjukdom man vill undvika) för PGD jämfört med nuvarande rutin med spontangraviditet och PND
- Diagnostisk säkerhet för PGD (sannolikheten för att födda barn är utan den sjukdom man vill undvika) är hög (99,7%) (evidensstyrka 2)
- Vetenskapligt underlag är otillräckligt för att bedöma patientupplevelser och etik avseende PGD jämfört med nuvarande rutin med spontangraviditet och PND

Etiska aspekter: Den etiska problematiken är komplex. Fördelen med PGD, jämfört med PND, är att man nästan helt eliminerar risken för sent graviditetsavbrytande. Vid PGD krävs å andra sidan oftast flera IVF-försök, då chansen att föda ett barn efter tre försök är endast i storleksordningen ca 36% (Danska HTA). Det kan också finnas en viss anledning till oro för att PGD-tekniken på sikt leder till att embryoselektion blir så okomplicerad att etiska problem kan uppstå.

Ekonomiska aspekter: Som framgår av fråga 17 i Mini-HTA:n är kostnaden för PND i Göteborg idag beräknad till 29 450 kr per graviditet, varav uppskattningsvis ca 50-75% leder till födsel av friskt barn. Kostnader för graviditetsavbrytanden och sjuka barn är här ej inkluderade.

För PGD är kostnaden beräknad till 52 034 kr per cykel (det vill säga per behandling) i Göteborg.

I den danska HTA-rapporten gjordes en cost-effectiveness analys som visade, att görs upp till tre behandlingar med PGD har paret 36,5 % chans att få ett barn. Detta gör att per uppnådd födsel blir kostnaden för PGD-alternativet 308 256 DKR per födsel och för PND-alternativet 81 207 DKR (Incremental cost effectiveness ratio –54 279 DKR).

Enligt förslaget i Mini-HTA:n förväntas i VGregion 16 par genomgå 32 cykler/år till en uppskattad kostnad av knappt 1,7 Mkr. Med en effektivitet av 15% födsel per cykel leder 32 cykler matematiskt till (knappt) fem födda barn vilket ger en kostnad per födsel av friskt barn på cirka 350000 kr. Motsvarande kostnad för ett barn tillkommet efter PND är idag inte till fullo känd för svenska förhållanden, ffa beroende på att uppskattade livstidskostnader för sjuka barn saknas.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen

Lennart Jivegård

Ordförande

Litteraturlista: enligt redovisning i Mini-HTA:n

HTA-kvalitetssäkringsgruppen

Docent Lennart Jivegård sjukhusledningen SU (ordförande), bibliotekschef Eva Alopaeus, kliniska biblioteket SU, adj professor överläkare Christina Bergh, kvinnokliniken SU, ekonomichef Micael Nilsson, område Hjärta-kärl SU, professor överläkare Henrik Sjövall, Sahlgrenska akademien, bibliotekarie Therese Svanberg, kliniska biblioteket SU