

Hälsoekonomisk bedömning av Intellis

Användningsområde

Intellis används bland annat för ryggmärgsstimulering som hjälp för hanteringen av kronisk, svårbehandlad smärta i bålen och/eller extremiteterna.

Datum för beslut av underlag: 2023-10-23

Medicinteknikuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda medicintekniska produkter som inte ingår i läkemedelsförmånerna och som upphandlas av regionerna. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

MTP-rådet initierar vilka medicintekniska produkter som TLV ska utvärdera. MTP-rådet ger sedan en rekommendation till regionerna baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Carmen Fourier (medicinsk utredare), Petros Nousios (hälsoekonom) och Mattias Ahlstedt (jurist)

Kliniska experter: Nanna de Rezende Strander (NdRS), specialistläkare och sektionschef inom högspecialiserad smärtvård vid Karolinska universitetssjukhuset, och Dagmar Westerling (DW), specialistläkare och docent i anesthesiologi, intensivvård och smärtlindring vid Lunds universitet. Experter har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Medtronic AB

Diarienummer: 3068/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Långvarig neuropatisk smärta definieras som smärta som kvarstår under en period längre än tre månader och orsakas av skada eller sjukdom i nervsystemet. Förekomsten av svår och medelsvår långvarig smärta uppskattas till cirka 20 procent av den vuxna befolkningen i Sverige.
- Elektrisk ryggmärgsstimulering (SCS) är en invasiv behandling av svåra smärttillstånd där en impulsgenerator opereras under huden. Från denna placeras en eller flera elektroder i spinalkanalerna vid ryggmärgen. Impulsgeneratoren programmeras individuellt utifrån patientens specifika behov och kan styras i viss mån med hjälp av en fjärrkontroll. Traditionell ryggmärgsstimulering innefattar en lågfrekvent, tonisk stimulering som ger en pirrande känsla medan nyare stimuleringsmetoder använder andra vågformer och ger möjlighet att ta bort den pirrande känslan.
- Produkten Intellis är avsedd för användning inom ryggmärgsstimulering som hjälpmedel vid bland annat hantering av långvarig och svårbehandlad smärta i bålen och/eller extremiteter. Den för utredningen relevanta populationen innefattar patienter med från lumbalryggen och ner i benen radierande neuropatisk smärta, som har bristande effekt av konventionell medicinsk behandling.
- TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet för ryggmärgsstimulering med Intellis i tillägg till konventionell medicinsk behandling (CMM) är inget tillägg till CMM.
- En äldre klinisk studie (PROCESS) tyder på att traditionell ryggmärgsstimulering med en tidigare version av företagets produkt Intellis i tillägg till CMM har bättre effekt på att minska bensmärta jämfört med enbart CMM. I en nyare klinisk studie där den senaste versionen av produkten Intellis har studerats har behandling med DTM-ryggmärgsstimulering en bättre effekt på ländryggssmärta jämfört med traditionell ryggmärgsstimulering. Företaget använder en ojusterad indirekt jämförelse mellan dessa två studier för att jämföra ryggmärgsstimulering med Intellis i tillägg till CMM med inget tillägg till CMM i sin hälsoekonomiska analys. TLV bedömer att den kliniska effekten för ryggmärgsstimulering med Intellis är förknippad med osäkerheter. TLV anser dock att användning av den relativa kliniska effekten uppmätt i PROCESS-studien som kommer från en direkt jämförelse mot enbart CMM minskar osäkerheten i viss mån.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en markovmodell där ryggmärgsstimulering som tillägg till CMM jämförs med endast CMM för vuxna patienter med kronisk rygg- och bensmärta efter misslyckad ryggkirurgi.
- Enligt företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Intellis till 37 500 kronor. Enligt företaget utgör Intellis en dominant behandlingsstrategi (lägre kostnader och bättre effekt) jämfört med CMM när indirekta kostnader inkluderas i analysen.
- TLV har identifierat flera osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen och har justerat flera antaganden, vilket minskar dessa osäkerheter.
- I det scenario som TLV använder som utgångspunkt för känslighetsanalyserna uppgår kostnaden per vunnet QALY för behandling med Intellis till 233 900 kronor. Detta gäller under förutsättning att inga patienter som behandlas med ryggmärgsstimulering får en suboptimal smärtlindring, och att färre än 1 procent av patienterna (per tre

månader) avbryter behandling efter sex månader på grund av otillräcklig smärtlindring. En viktig förutsättning i analysen är en livslängd på nio år för systemets batteri.

- Trots att TLV justerar flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen, kvarstår osäkerheter.
- Resultaten drivs i hög grad av minskade sjukvårdskostnader och minskningen i sjukfrånvaron (indirekta kostnader) samt förbättring i livskvalitet för Intellis. När TLV justerar antaganden för behandlingseffekt och behandlingsavbrott i sina känslighetsanalyser ökar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 638 700 kronor respektive 862 300 kronor.
- De parametrar som främst driver resultatet i TLV:s analyser är behandlingseffekt, andel patienter som får suboptimal smärtlindring, behandlingsavbrott på grund av otillräcklig smärtlindring, batterilivslängden och antal besök hos en fysioterapeut.
- TLV bedömer att företagets antaganden om resursutnyttjande av fysioterapi och övriga vårdbesök i CMM-armen är förenade med stora osäkerheter. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier och information från kvalitetsregister kring behandlingseffekten och resursutnyttjandet inom svensk sjukvård för den specificerade patientpopulationen.
- Osäkerheterna som är förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara mycket höga.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

| | | |
|-----|---|----|
| 1 | Bakgrund..... | 1 |
| 1.1 | Beställningens omfattning och avgränsningar | 1 |
| 1.2 | Begrepp och förkortningar..... | 1 |
| 2 | Ryggmärgsstimulering mot långvarig smärta | 3 |
| 2.1 | Långvarig smärta..... | 3 |
| 2.2 | Behandling | 4 |
| 2.3 | Ryggmärgsstimulering..... | 5 |
| 2.4 | Jämförelsealternativ | 8 |
| 3 | Den medicintekniska produkten Intellis..... | 9 |
| 3.1 | Teknisk beskrivning | 9 |
| 3.2 | Avsedd användning..... | 9 |
| 3.3 | Lansering och användning i Sverige..... | 10 |
| 4 | Klinisk effekt | 11 |
| 4.1 | Kliniska studier | 11 |
| 4.2 | Andra studier och utvärderingar | 13 |
| 5 | Hälsoekonomi | 17 |
| 5.1 | Beskrivning av hälsoekonomisk analys..... | 17 |
| 5.2 | Effektått | 19 |
| 5.3 | Kostnader och resursutnyttjande..... | 23 |
| 6 | Resultat | 29 |
| 6.1 | Företagets grundscenario..... | 29 |
| 6.2 | TLV:s grundscenario | 31 |
| 6.3 | Budgetpåverkan..... | 36 |
| 6.4 | Samlad bedömning av resultaten | 36 |
| 7 | Referenser..... | 38 |

1 Bakgrund

1.1 Beställningens omfattning och avgränsningar

Den 13 september 2022 fick TLV i uppdrag från Medicintekniska produktrådet, MTP-rådet, att genomföra hälsoekonomiska bedömningar av produkter för ryggmärgsstimulering vid behandling av långvarig smärta. I beställningen nominerades fem produkter inom denna produktgrupp: Intellis (Medtronic AB), Senza Omnia (Nevro Germany GmbH), WaveWriter Alpha (Boston Scientific Nordic AB), Proclaim (Abbott Medical Sweden AB) och Evoke (Saluda Medical).

TLV har under arbetet varit i kontakt med samtliga ovannämnda företag för att inhämta underlag. Medtronic, Boston Scientific och Abbott inkom med efterfrågat underlag och TLV har därför gått vidare med att utföra hälsoekonomiska bedömningar av dessa produkter. På grund av avsaknad av efterfrågat underlag inom rimlig tid har TLV inte utfört hälsoekonomiska bedömningar av produkter från Nevro och Saluda Medical.

Ryggmärgsstimuleringsystem är avsedda att användas som ett komplement till konventionell medicinsk behandling vid långvarig, svårbehandlad smärta. Syftet är att minska smärtan genom elektrisk stimulering av ryggmärgen som förhindrar att hjärnan tar emot smärtsignaler från det smärtdrabbade området. De olika produkterna har delvis olika programmeringsmodaliteter för smärtreducering såsom olika vågformer, algoritmer eller kombinationsterapier för mer individanpassad ryggmärgsstimulering. Dessa olikheter framgår av respektive produkts utvärdering.

Ryggmärgsstimulering har visats att ha effekt framför allt vid neuropatisk smärta. Neuropatisk smärta är ett stort område med många olika typer av smärta. Efter diskussion med MTP-rådet begränsades den utvärderade populationen till: *Patienter med från lumbalryggen och ner i benen radierande neuropatisk smärta, som har bristande effekt av konventionell behandling.*

Utöver underlag från företagen har även publika källor använts som underlag till rapporten. Kliniska experter inom ryggmärgsstimulering (Dagmar Westerling och Nanna de Rezende Strander) har konsulterats.

1.2 Begrepp och förkortningar

| | |
|--------------|---|
| AIMDD | Direktiv om aktiva implanterbara medicintekniska produkter |
| ACT | Acceptance and commitment therapy (vidareutveckling av KBT) |
| CE | Conformité Européenne (europeisk konformitet – produktmärkning) |
| CMM | Conventional medical management (konventionell medicinsk behandling) |
| DRG | Diagnosrelaterade grupper |
| DTM | Differential Target Multiplexed (typ av ryggmärgsstimulering) |
| IPG | Implantable pulse generator (implanterbar impulsgenerator) |
| ITT | Intention to treat (behandlingsavsikt) |
| KBT | Kognitiv beteendeterapi |
| KVÅ | Klassifikation av vårdåtgärder |
| MR | Magnetisk resonanstomografi |
| NHS | National Health Service (Storbritannien) |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence (Storbritannien) |
| NRS | Numeric rating scale (numerisk skala) |
| NSAID | Non-steroidal anti-inflammatory drug (icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel) |
| NPO | Nationella programområdet |
| ODI | Oswestry Disability Index (frågeformulär om nedsatt funktionsförmåga) |

| | |
|---------------|---|
| PROMIS | Patient-reported outcomes measurement information system (amerikansk databank för patientrapporterade mått) |
| QALY | Quality-adjusted life year (kvalitetsjusterat levnadsår) |
| SCS | Spinal cord stimulation (ryggmärgsstimulering) |
| SNRI | Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare) |
| TENS | Transkutan elektrisk nervstimulering |
| VAS | Visual analogue scale (visuell analog skala) |

2 Ryggmärgsstimulering mot långvarig smärta

2.1 Långvarig smärta

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtade i sin helhet från vårdförloppet för långvarig smärta hos vuxna, publicerat av det nationella programområdet (NPO) för nervsystemets sjukdomar i 2022 [1] om inget annat anges.

Långvarig smärta definieras som smärta som kvarstår eller upprepas under en period längre än tre månader. Den medför ofta stort lidande för individen och är ett omfattande folkhälsoproblem globalt. I Sverige uppskattas förekomsten av svår och medelsvår långvarig smärta till cirka 20 procent av den vuxna befolkningen. Ungefär sju procent av den vuxna befolkningen söker vård på grund av långvarig smärta.

Långvarig smärta betraktas idag som ett eget separat tillstånd som inte ska ses som ett symptom tillhörande andra sjukdomar. Långvarig smärta föregås vanligen av ett annat tillstånd men kan även uppstå utan någon koppling till sjukdom eller skada. Att smärta kvarstår och blir långvarig har vanligen samband med en kombination av händelser och faktorer, såväl inom som omkring individen (fysiologiska, psykologiska och sociala).

Långvarig smärta medför ofta nedsatt livskvalitet för individen, högre frekvens av separation i relationer, högre mortalitet samt leder till höga kostnader för samhället. Tillsammans med psykisk ohälsa utgör långvarig smärta de vanligaste orsakerna till långtidssjuk-skrivning.

2.1.1 Smärta

Smärta upplevs efter en komplex bearbetning av nervsignaler i centrala nervsystemet. På vägen genom nervsystemet kan nervsignalen både hämmas och ökas i de smärtmodulerande systemen. Nervsystemet är formbart och förändringar som leder till ökad känslighet för smärta (sensitisering) anses spela en viktig roll vid utveckling och vidmakthållande av långvarig smärta. Nervsystemets plasticitet innebär att utvecklingen kan ske åt båda håll, långvariga smärttillstånd kan beroende på olika faktorer antingen försämrats eller förbättras och gå över.

Smärta delas in i olika typer beroende på bakomliggande mekanismer. Behandlingen skiljer sig delvis beroende på smärtyyp och därför är en smärtanalys som inkluderar en fysisk undersökning (där undersökning av smärtekänslighet ingår) en viktig del av bedömningen inför beslut om behandling:

- *Nociceptiv smärta* är smärta orsakad av vävnadsskada eller hotande vävnadsskada som aktiverar smärtreceptorer (nociceptorer). Artros eller inflammatoriska tillstånd som reumatiska sjukdomar är vanliga långvariga nociceptiva smärttillstånd.
- *Neuropatisk smärta* är smärta med ursprung i skada eller sjukdom i perifera eller centrala nervsystemet. Den neuropatiska smärtan kan uppstå akut eller utvecklas successivt i samband med skada eller sjukdom.
- *Nociplastisk smärta* är smärta som karaktäriseras av dysfunktionell smärtreglering utan närvaro av vävnadsskada som aktiverat nociceptorer eller skada i nervsystemet. Nociplastisk smärta är alltid långvarig och ses vid tillstånd som karaktäriseras av ökad känslighet för smärta i stora delar av kroppen, till exempel fibromyalgi.
- *Idiopatisk smärta* eller smärta av okänd orsak är ett begrepp för smärta som inte går att klassificera enligt ovanstående kategorier och för vilken det saknas en förklaringsmodell [2].

2.1.2 Neuropatisk smärta

Neuropatisk smärta orsakas av skada eller sjukdom i nervsystemet. Skada kan uppstå i antingen det centrala nervsystemet (hjärna och ryggmärg) vid exempelvis multipel skleros, stroke och traumatisk ryggmärgsskada, eller i det perifera nervsystemet vid exempelvis diabetes mellitus, herpes zoster och diskbräck med rotpåverkan [1].

De flesta patienter med neuropatiska smärttillstånd har konstant ihållande smärta i kombination med känsselförändringar, som kan göra det svårt att tåla kyla eller beröring. Smärtkaraktären varierar från patient till patient och oftast upplever patienter smärta av flera smärtkaraktärer samtidigt. Brännande, svidande, stickande, skärande, huggande, isande och molande är de vanligaste smärtkaraktärerna. Även om diagnostiken av neuropatiska smärtor i många fall är enkel finns det många patienter hos vilka det är oklart om det rör sig om neuropatisk smärta eller smärta av annan typ [3].

2.2 Behandling

Behandlingar och insatser vid långvarig smärta innefattar [1, 4]:

- Läkemedelsbehandling
 - Paracetamol – i första hand vid nociceptiv smärta
 - Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) – i första hand vid nociceptiv smärta
 - Amitriptylin – i första hand vid neuropatisk och nociplastisk smärta
 - Gabapentin – vid neuropatisk och nociplastisk smärta
 - Pregabalin – är narkotikaklassat och kan övervägas om gabapentin gett positiv smärtlindrande effekt men intolerabla biverkningar
 - Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) – vid neuropatisk och nociplastisk smärta
 - Opioider – risk för beroendutveckling och accidentell överdos. Långvarig smärta bör endast i undantagsfall behandlas med opioider. Behandlingen ska skötas av eller ske i samråd med specialiserad smärtvård.
 - Utvärtes läkemedel – NSAID-gel, lidokainplåster, kapsaicinplåster
 - Läkemedel vid psykiatrisk samsjuklighet – vid depression eller ångestsyndrom ges duloxetin särskilt vid neuropatisk eller nociplastisk smärta, vid sömnstörning ges amitriptylin i första hand
- Patientutbildning om smärta såsom smärtförklaring (genom att beskriva smärtsystemets neurobiologi och neurofysiologi)
- Fysisk träning, oftast med stöd av fysioterapeut
- Psykologisk behandling såsom kognitiv beteendeterapi (KBT) och *acceptance and commitment therapy* (ACT)
- Insatser riktade mot utförande av aktiviteter inom olika livsområden såsom personlig vård, arbete, hemliv samt fritid
- Psykosocialt behandlingsarbete för att identifiera de sociala konsekvenser av smärttillståndet som är möjliga att påverka samt stötta att hitta hanteringsstrategier och/eller acceptans av det som inte är påverkbart
- Annan medicinsk behandling, exempelvis ryggmärgsstimulering, kirurgiska interventioner, blockader, transkutan elektrisk nervstimulering (TENS), topikala behandlingar (kapsaicin), värme, ortoser, akupunktur, medicinsk laser med flera

Dessa behandlingar och insatser kan erhållas av exempelvis en läkare, sjuksköterska eller sjukgymnast (unimodal rehabilitering), eller som samordnad och aktiverande rehabilitering, där flera professioner samverkar i behandlingen synkront och tillsammans med patienten och dennes närstående (multimodal rehabilitering). Multimodal smärtrehabilitering innefattar många av de behandlingar som beskrivs ovan. Ju mer omfattande smärtproblematik desto viktigare är det att patienter erbjuds multimodal smärtrehabilitering [4]. Multimodal

smärtrehabilitering ger bättre resultat än enstaka åtgärder vad gäller återgång till utförande av dagliga aktiviteter inklusive arbete eller studier om det är aktuellt [1].

2.3 Ryggmärgsstimulering

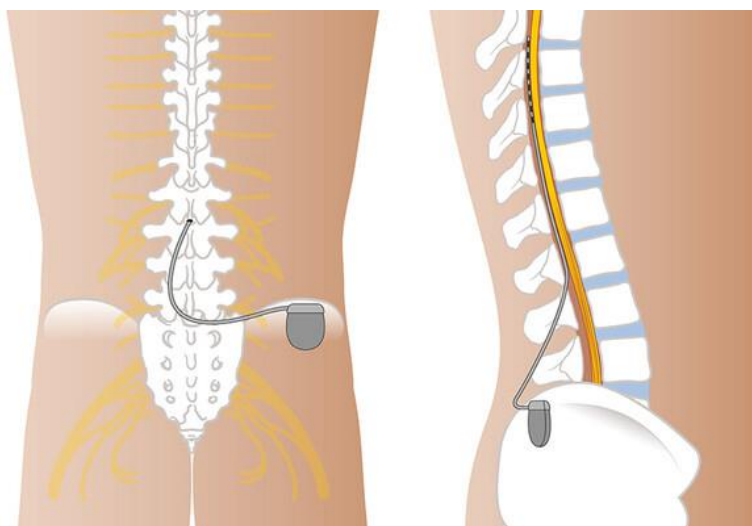
Elektrisk stimulering av nervsystemet för behandling av svåra smärttillstånd har varit i bruk sedan 1960-talet. Den vanligaste metoden i dag är elektrisk ryggmärgsstimulering (spinal cord stimulation, SCS) [5]. Ryggmärgsstimulering är en invasiv behandling som kommer ifråga när andra metoder inte ger önskad effekt eller ger oacceptabla biverkningar. Den första ryggmärgsstimulatorn implanterades år 1967 och metoden spred sig snabbt [3]. Det har ofta gått lång tid sedan smärtdebuten när patienter remitteras för ryggmärgsstimulering och vid remittering har i stort sett alla andra smärtstillande metoder redan prövats [6]. I en retrospektiv observationskohortstudie studerades individer i Sverige i arbetsför ålder som fick ryggmärgsstimulering permanent implanterad mot neuropatisk smärta under år 2006 till 2017. I studien visades bland annat att dessa patienter var sjukskrivna eller hade sjukersättning mer än halva tiden under perioden från två år till ett år innan ryggmärgsstimulering implanterades [7].

De huvudsakliga indikationerna för ryggmärgsstimulering är [8]:

- Perifer neuropatisk smärta (radikulopati, polyneuropati, perifer nervskada, fantomsmärta i lemnen, stumpsmärta efter amputation, ben- och ryggsmärta efter misslyckad ryggkirurgi)
- Complex regional pain syndrome (med eller utan signifikant nervskada)
- Kardiovaskulära sjukdomar (svårbehandlad angina pectoris, vissa perifera kärlsjukdomar)

Vid ryggmärgsstimulering opereras en impulsgenerator med en eller flera elektroder in under huden. Elektrodena placeras epiduralt i den del av ryggmärgen som ska stimuleras elektriskt, se Figur 1. Elektrodenas placering styrs av vilket område som är smärtsamt. Impulsgeneratoren programmeras individuellt utifrån patientens specifika behov. Patienten kan sedan i viss mån styra behandlingen med hjälp av en fjärrkontroll [8]. En svag ström ges för att blockera smärtimpulserna som är på väg till hjärnan. Stimuleringen löser alltså inte orsaken till smärtan utan modifierar hur hjärnan uppfattar smärtan. Vissa patienter känner inte alls av stimuleringen, andra uppfattar en pirrande känsla i det området som är smärtsamt. Till skillnad från de tidiga versionerna av ryggmärgsstimulering, som i högre grad gav upphov till pirrande känsla i området, så kallad parestesi, finns det idag stimuleringstekniker som inte utlöser den pirrande känslan.

De tidiga versionerna av ryggmärgsstimulering kallas nu för traditionell ryggmärgsstimulering. Med traditionell ryggmärgsstimulering menas lågfrekvent (cirka 30-80 Hz), tonisk elektrisk stimulering från en implanterad impulsgenerator (IPG) kopplad till en eller flera elektroder placerade i epiduralrummet. En del utrustningar, kopplingsstycken, förlängningar och elektroder går att kombinera mellan äldre apparatur från samma eller andra företag, en del är inte kompatibla. Någon definierad standard för den traditionella ryggmärgsstimuleringen föreligger inte enligt TLV:s kliniska expert Dagmar Westerling (DW) förutom att den anges som lågfrekvent och oftast ger upphov till parestesier. Nyare ryggmärgsstimuleringsmetoder använder andra vågformer och/eller programmeringsalgoritmer för mer individanpassad behandling.



Figur 1 Ryggmärgsstimuleringsystem med epiduralt placerade elektroder och subkutant inopererad impulsgenerator [8].

Behandling med ryggmärgsstimulering sker oftast inom den specialiserade vården efter noggrann utredning. Det saknas idag regionala och nationella riktlinjer och kriterier för selektion av patienter för behandling med ryggmärgsstimulering. Det föreligger därför en risk för att läkare kan göra olika bedömningar av patienter med liknande smärttillstånd samt att olika läkare ställer olika krav på smärttillståndets duration innan ryggmärgsstimulering övervägs som alternativ, enligt TLV:s kliniska expert Nanna de Rezende Strander (NdRS). I en artikel från år 2008 angavs att cirka 200 nya ryggmärgsstimuleringsystem läggs in årligen i Sverige [5].

Cirka två tredjedelar av noggrant selekterade patienter kan ha god effekt av ryggmärgsstimulering. Eventuell läkemedelsbehandling (som kan vara omfattande) kan ofta minskas och ibland avslutas helt när patientens behandling med ryggmärgsstimulering har stabiliserats. Patienter som har god smärtstillande effekt och förbättrad livskvalitet av ryggmärgsstimulering behöver ofta livslång behandling och uppföljning av enheten som implanterar systemet [6].

2.3.1 Inläggning av ryggmärgsstimuleringsystem

Inläggning av elektroder i spinalkanalerna görs med epiduralnål i lokalbedövning. Om detta är omöjligt så är öppen kirurgisk inläggning av elektroderna ett alternativ. Efter inläggning av elektroderna utförs ofta provstimulering med extern impulsgenerator under en till två veckor. Detta för att utvärdera effekten hos respektive patient. Om provstimuleringen har god effekt inopereras en impulsgenerator och i vissa fall även nya elektroder.

Enligt TLV:s kliniska expert (NdRS) utvärderar vårdgivarna ett generellt intryck av patientens hälsa vid bedömning av provstimuleringens effekt. Därför kan patienter som exempelvis sover bättre, går lättare och/eller får ett bättre humör under provstimuleringsperioden bedömas ha nytta av ryggmärgsstimulering och kan därför erhålla ett permanent ryggmärgsstimuleringsystem, oavsett förändring i skattad smärtintensitet. Enligt experten får cirka två tredjedelar till tre fjärdedelar av patienterna som får provstimulering senare ett permanent ryggmärgsstimuleringsystem.

Enskilda smärtcentrum använder flera modeller och tillverkare av ryggmärgsstimuleringsystem enligt TLV:s kliniska expert (NdRS). Det kan vara både vårdgivarnas och patienternas preferenser som styr valet av system. En sådan preferens kan vara system som möjliggör stimuleringar i olika former eller program.

Beroende på hur mycket ström patienten använder kan impulsgeneratoren behöva bytas efter kortare eller längre tid. För att undvika täta byten kan uppladdningsbara impulsgenerators användas, vilka dock kräver bland annat goda rutiner [8]. Om vissa sjukdomstillstånd uppstår kan behandlingen med ryggmärgsstimulering behöva förändras. Det kan exempelvis gälla sjukdomstillstånd som ger annan svår smärta eller som ger nedsatt kognitiv förmåga.

Enligt TLV:s kliniska expert (NdRS) förekommer det att den smärtlindrande effekten av ryggmärgsstimulering successivt avtar med tiden och på grund av detta kan det förekomma att ryggmärgsstimuleringssystem opereras ut.

2.3.2 Komplikationer

Allvarliga komplikationer under behandling med ryggmärgsstimulering utgörs huvudsakligen av blödning, nervskada och infektion. Risken för blödning är störst i samband med inläggning av elektroderna. Potentiellt farliga infektioner kan uppstå när som helst under behandlingen [6].

Elektroder kan flytta sig vilket kan kräva justering eller byte av elektrod. Minskad effekt kan bero på ärrbildning kring elektroderna och går oftast att behandla genom att justera stimuleringsparametrarna. Kabelbrott, elektrodbrutt och viktförändring kan kräva reoperationer för att behandlingen åter ska fungera optimalt [6].

Komplikationer förekommer uppskattningsvis hos 30-40 procent av patienterna som får ett ryggmärgsstimuleringssystem inopererat. Komplikationer relaterade till hårdvaran såsom elektrodfele eller elektrodörflyttning är vanligare än biologiska komplikationer som exempelvis infektion, smärta eller såröppning. De vanligaste komplikationerna är elektrodörflyttning (15 %), elektrodbrutt eller elektrodfele (6 %), smärta relaterad till implantatet (6 %) och infektion (5 %) [9].

2.3.3 Aktuella rekommendationer

Det saknas aktuella nationella riktlinjer eller rekommendationer avseende ryggmärgsstimulering vid långvarig smärta. Istället redovisas vårdförloppet för långvarig smärta hos vuxna som tagits fram av NPO för nervsystemets sjukdomar i 2022 [1].

Vårdförloppet för långvarig smärta hos vuxna inleds vid vårdkontakt för smärta i minst tre månader eller vid risk för långvarig smärta. Vårdförloppet avslutas när patienten kan hantera sin situation utan ytterligare tillkommande vårdåtgärder eller om patienten avstår från deltagande i evidensbaserade behandlingsinsatser eller inte bedöms kunna tillgodogöra sig åtgärder enligt vårdförloppet.

Efter klinisk utredning och bedömning inom primärvården upprättas en rehabiliteringsplan med unimodala, intermediära eller multimodala behandlingsinsatser (se avsnitt 2.2). När det finns fortsatt behov av vård och stöd som inte kan ges inom primärvården, exempelvis vid mycket hög belastning, mycket ansträngd psykologisk och/eller social situation eller komplicerad smärtsituation, skickas remiss till specialiserad smärtvård för åtgärder avseende smärta och dess konsekvenser.

Först när det bedöms att åtgärder såsom läkemedelshandtering (utsättning och byte av läkemedel), riktade åtgärder avseende smärtlindring, fysisk funktion och förmåga, psykologiskt mående med flera, eller specialiserad multimodal smärtrehabilitering inte kan ske i den specialiserade vården, skickas remiss till högspecialiserad vård för åtgärder såsom neuromodulering (exempelvis ryggmärgsstimulering).

2.4 Jämförelsealternativ

Interventionen som utvärderingen gäller är Intellis SCS-systemet som tillägg till konventionell medicinsk behandling.

Intellis impulsgenerator kan ge antingen konventionell ryggmärgsstimulering eller ryggmärgsstimulering enligt företagets patenterade metod *differential target multiplexed* (DTM) ryggmärgsstimulering. DTM-ryggmärgsstimulering kan endast ges med Intellis.

Ryggmärgsstimulering ges i kombination med konventionell medicinsk behandling (CMM¹). Enligt företaget omfattar CMM förskrivna läkemedel, såsom opioider, antiinflammatoriska läkemedel och antikonvulsiva läkemedel, samt icke-farmakologisk behandling såsom fysioterapi, psykoterapi, nervblockader och osteopati. Jämförelsealternativ till ryggmärgsstimulering generellt är enligt företaget CMM, eftersom CMM är standardbehandlingen vid kronisk, svårbehandlad smärta.

Företaget anser att det mest relevanta jämförelsealternativet till DTM-ryggmärgsstimulering i tillägg till CMM är konventionell ryggmärgsstimulering i tillägg till CMM. Företagets hälsoekonomiska modell innehåller både CMM och konventionell ryggmärgsstimulering i tillägg till CMM som jämförelsealternativ.

TLV:s diskussion

Syftet med TLV:s bedömningar inom denna produktgrupp är att utvärdera kostnadseffektiviteten av ryggmärgsstimuleringsystem. Det finns flera olika system tillgängliga i Sverige som alla har olika funktionaliteter. Enligt TLV:s kliniska expert (NdRS) är det olika användning i landet, både kring vilka patienter som erbjuds ryggmärgsstimulering, samt i så fall vilken produkt de erbjuds. Detta eftersom det saknas nationella riktlinjer och rekommendationer kring användning av ryggmärgsstimuleringsprodukter och vilka patienter som ska erbjudas ryggmärgsstimulering. För de patienter som erbjuds sådan är det enligt TLV:s kliniska expert (NdRS) flera faktorer som påverkar vilket system de får såsom patientens tillstånd, läkarens preferenser och resultat från provstimuleringen. De patienter som inte erbjuds ryggmärgsstimulering får konventionell medicinsk behandling enligt vårdförloppet.

TLV har inte tidigare genomfört någon bedömning av denna typ av produkter. Det finns inte information om vilken av de olika produkterna som kan anses vara mest kostnadseffektiv och inte heller om någon kan anses vara mer klinisk relevant än de andra produkterna i Sverige. TLV anser sammantaget att relevant jämförelsealternativ är inget tillägg till konventionell medicinsk behandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att inget tillägg till konventionell medicinsk behandling är relevant jämförelsealternativ till ryggmärgsstimulering med Intellis i tillägg till konventionell medicinsk behandling för patienter med från lumbalryggen och ner i benen radierande neuropatisk smärta, som har bristande effekt av konventionell medicinsk behandling.

¹ CMM står för *conventional medical management*

3 Den medicintekniska produkten Intellis

Produktens namn är Intellis och företaget som tillhandahåller Intellis är Medtronic AB, härefter benämmt företaget.

3.1 Teknisk beskrivning

Intellis består av en multiprogrammerbar impulsgenerator, en eller flera elektroder och en eller flera valfria förlängningskablar för att ansluta elektroderna till impulsgeneratorn. Vårdgivare kan med en extern enhet göra icke-invasiv justering av patientens stimuleringsparametrar. Med en annan extern enhet kan även patienter utifrån sina smärtbehov göra vissa justeringar av stimuleringen. Under provstimuleringen används en extern impulsgenerator.

Intellis kan ge antingen traditionell ryggmärgsstimulering eller ryggmärgsstimulering med *differential target multiplexed* (DTM) metoden. DTM-ryggmärgsstimulering använder flera stimulerings signaler och är inriktad på sex olika anatomiska platser på ryggmärgen. Enligt företaget ska DTM-ryggmärgsstimulering användas för patienter med rygg- och bensmärta (ländryggsmärta med ≥ 5 cm VAS² med måttlig till svår bensmärta) som har en diagnos enligt avsedd användning. Med Intellis kan behandlande läkare ställa in om ryggmärgsstimulering sker enligt traditionell metod, DTM eller båda metoderna. Om Intellis ställts in för båda metoderna så kan patienten själv välja mellan traditionell ryggmärgsstimulering och DTM-ryggmärgsstimulering utifrån den metod som ger bäst effekt. Smärta kan ändras varför en del patienter kan tänkas byta mellan dessa ryggmärgsstimuleringsmetoder. Intellis kan även fås med eller utan AdaptiveStim, en teknik som automatiskt justerar ryggmärgsstimuleringen när patienten rör sig.

Intellis impulsgenerator har uppladdningsbart batteri som det tar en timme att ladda från tomt till fulladdat. Batteriet behåller 95 procents batterikapacitet efter nio år. Batteriet i impulsgeneratorn behöver regelbundet laddas, hur ofta beror på inställningar och patientens användning.

Intellis innehåller SureScan teknologin som gör systemet kompatibelt med magnetisk resonanstomografi (MR). Teknologin tillåter patienten att få en MR-undersökning utan behovet av att ta bort och återigen inoperera ett SCS-system. Det uppskattas att 82 procent av patienter med ett SCS implantat behöver minst en MR inom fem år efter inoperering [10].

3.2 Avsedd användning

3.2.1 CE-märkning

Intellis är CE-märkt enligt direktiv 90/385/EEC om aktiva implanterbara medicintekniska produkter (AIMDD), bilaga 2 (4). Ursprunglig registrering var i augusti 2017 och förnyades 3 oktober 2021. Intellis klassificeras som en medicinteknisk produkt i klass III.

3.2.2 Indikationer enligt företaget

Intellis är avsedd för användning inom ryggmärgsstimulering som hjälp i hanteringen av följande tillstånd:

- Kronisk, svårbehandlad smärta i bålen och/eller extremiteterna för både unilateral och bilateral smärta.
- Stabil, svårbehandlad angina pectoris hos patienter som inte är kandidater för revaskularisering.
- Stabil, svårbehandlad perifer kärlsjukdom i Fontaine-stadium II eller högre hos patienter som inte är kandidater för revaskularisering.

² Visuellt analog skala. Patienten anger sin smärta antingen med en markör eller ett kryss utmed en exakt 10 cm lång linje, med ändpunkterna "ingen smärta = 0" till "värsta tänkbara smärta = 10"

Endast den översta av dessa indikationer är aktuell i denna hälsoekonomiska bedömning.

3.2.3 Kontraindikationer enligt företaget

Kortvågs- eller mikrovågsdiatermi eller terapeutisk ultraljudsdiatermi (samtliga kallas hädanefter diatermi) ska inte användas på patienter med ett implanterat nervstimuleringsystem. Energi från diatermin kan överföras via det implanterade systemet och orsaka vävnadsskador vid platsen för de implanterade elektrodpolerna, vilket kan leda till allvarlig skada eller dödsfall.

3.2.4 Komplikationer enligt företaget

Komplikationer kan vara: oönskad förändring av stimuleringen (obehaglig, ruskande eller kilande), hematom (lokaliserad blodutgjutning), epiduralblödning, förlamning, serom (onormal ansamling av serös vätska), infektioner, erosion, apparatfel eller -förflyttning, smärta där systemet implanterades, förlust av smärtlindring och andra risker i samband med operation. Komplikationer kan leda till blodsockerfluktuationer hos diabetiker.

3.3 Lansering och användning i Sverige

Intellis används i klinisk praxis i Sverige idag. Så vitt företaget vet har följande sjukhus patienter inom sitt geografiska område som har implanterats med Intellis: Sahlgrenska sjukhuset, Centralsjukhuset Karlstad, Universitetssjukhuset Örebro, Karolinska Universitetssjukhuset, Akademiska sjukhuset i Uppsala och Gävle Sjukhus. Företaget har framfört att intresset i Sverige för ryggmärgsstimulering enligt DTM ökar och att denna metods marknadsandel förväntas öka.

4 Klinisk effekt

Ryggmärgsstimulering har utvärderats i flera studier. Nedan återges två centrala studier som undersöker behandlingseffekten av företagets SCS-system. Utöver dessa studier återges kortfattat rapporter från Cochrane Database of Systematic Reviews och National Institute for Health and Care Excellence (NICE) om ryggmärgsstimulering och specifikt Intellis.

4.1 Kliniska studier

PROCESS-studien

Tabell 1 Sammanfattning av PROCESS-studien

| | | |
|---------------------------|------------------------------|---|
| Kumar et al. 2007 [11] | Design | Randomiserad, kontrollerad interventionsstudie |
| | Hypotes | SCS som tillägg till CMM är mer effektiv jämfört med enbart CMM |
| | Population | Patienter (18 år och äldre) med misslyckad ryggkirurgi |
| | Intervention | Synergy SCS-system (Medtronic) som tillägg till CMM (n=52) |
| | Kontroll | Konventionell medicinsk behandling (CMM) (n=48) |
| | Relevanta utfallsmått | <ul style="list-style-type: none">• Svansfrekvens (≥ 50 % smärtlindring i ben från baslinje i VAS score)• Smärtlindring i rygg och ben från baslinjen på subjektiv smärtskala (VAS)• Hälsorelaterad livskvalitet• Ändring i användning av smärtstillande läkemedel och icke-farmakologiska behandlingar• Komplikationer |

En prospektiv, oblindad multicenterstudie på 100 patienter med misslyckad ryggkirurgi som randomiserades till antingen behandling med traditionell SCS som tillägg till konventionell medicinsk behandling (CMM) eller behandling med enbart CMM (kontrollarm). I studien levererades traditionell SCS med en tidigare version av företagets SCS-system Intellis. Enligt inklusionskriterierna skulle patienter vara 18 år eller äldre, lida av neuropatisk smärta med radierande ursprung samt ha dokumenterad nervskada som krävde minst en operation av diskbräck.

Av de 100 patienter som uppfyllde studiens inklusions- och exklusionskriterier samt tackade ja till randomiseringen randomiserades 52 patienter till interventionsarmen och 48 patienter till kontrollarmen. Medelålder var 49 år i interventionsarmen och 52 år i kontrollarmen. 42 procent (22/52) i interventionsarmen var kvinnor jämfört med 56 procent (27/48) i kontrollarmen. Endast en liten andel patienter hade pågående icke-farmakologisk behandling (exempelvis fysioterapi) vid studiens början, men många av patienterna hade provat dessa behandlingar innan medverkan i studien.

Patienter fick en provstimulering enligt klinikens standardpraxis innan ett permanent SCS-system inopererades. Provstimulering lyckades för 83 procent (43/52) av de patienter som fick ryggmärgsstimulering. En lyckad provstimulering definierades som minst 50 procent smärtlindring i benen jämfört med smärtnivån innan provstimuleringen eller att minst 80 procent av det smärtdrabbade området täckts med parestesi under provstimuleringen. Fem av de nio patienter som inte fick optimal effekt bad ändå få ett SCS-system inopererat, därmed fick 48 patienter i interventionsarmen ett permanent SCS-system.

Två patienter i interventionsarmen och fyra patienter i kontrollarmen avslutade behandlingen innan uppföljningen vid sex månader efter inoperering av SCS-systemet på grund av återkallelse av samtycke. Därmed baseras resultat för det primära utfallsmåttet (andel patienter med 50 procent eller högre smärtlindring i benen) på data från totalt 94 patienter (50 patienter i interventionsarmen och 44 patienter i kontrollarmen).

Efter sex månader uppnådde 48 procent (24/50) av patienter i interventionsarmen och 9 procent (4/44) av patienter i kontrollarmen det primära utfallsmåttet vilket är en signifikant skillnad ($p < 0,001$). En känslighetsanalys, där de fem patienter som önskade inoperering av SCS system trots misslyckad provstimulering exkluderades, visar att resultatet inte påverkas (51 % vs. 9 %, $p < 0,001$). En *worst-case* analys med antagandet att patienter som avslutade behandling innan sex månaders uppföljning uppnådde det primära utfallsmåttet i kontrollarmen men inte i interventionsarmen visar att SCS förblir mer effektivt jämfört mot CMM (46 % [24/52] vs. 17 % [8/48], $p < 0,002$). Vidare så uppvisar patienter i interventionsarmen mindre smärta i rygg och ben, förbättrad livskvalitet och en tendens för minskad användning av smärtstillande läkemedel samt icke-farmakologiska behandlingar (såsom fysioterapi) jämfört med patienter i kontrollarmen vid sex månaders uppföljning.

Efter sex månader bytte fem patienter i interventionsarmen behandling till enbart CMM medan 32 patienter i kontrollarmen önskade att byta till SCS, varav 28 klarade provstimuleringen och fick ett permanent SCS-system. För de flesta i båda armarna var huvudanledningen till bytet otillräcklig smärtlindring. Efter 12 månader uppnådde 48 procent av 71 patienter som fick ryggmärgsstimulering och 18 procent av 17 patienter som enbart fick CMM det primära utfallsmåttet ($p = 0,03$).

Under de tolv månaderna upplevde 32 procent (27/84) av patienter som fick en elektrod antingen under provstimuleringen eller i samband med inoperering av SCS-systemet totalt 40 implantat-relaterade komplikationer. De vanligaste komplikationer var elektrodförflyttning (10 %), infektion eller såröppning (8 %), förlust av parestesi (7 %), smärta i implantatregionen (6 %), fel metod vid inoperering (5 %) samt samling av vätska i implantatfickan (5%).

Fishman et al. 2021

Tabell 2 Sammanfattning av Fishman et al. 2021

| | | |
|---------------------------------|------------------------------|---|
| Fishman et al. 2021 [12] | Design | Randomiserad, kontrollerad interventionsstudie |
| | Hypotes | <i>Non-inferiority</i> samt <i>superiority</i> för DTM SCS jämfört med traditionell SCS |
| | Population | Patienter (18 år och äldre) med långvarig, svårbehandlad smärta i ländryggen och/eller benen |
| | Intervention | Intellis SCS-system med DTM SCS |
| | Kontroll | Intellis SCS-system med traditionell SCS |
| | Relevanta utfallsmått | <ul style="list-style-type: none"> • Svarefrekvens (≥ 50 % smärtlindring i ländryggen från baslinje i VAS score) • Smärtintensitet på subjektiv smärtskala (VAS) • Oswestry Disability Index (ODI) • Självrapporterad livskvalitet (PROMIS skala) • Komplikationer |

En prospektiv, oblandad multicenterstudie där 128 patienter randomiserades till behandling med antingen *differential target multiplexed* (DTM)-ryggmärgsstimulering (intervention) eller traditionell ryggmärgsstimulering. Enligt inklusionskriterierna skulle patienter bland annat vara 18 år eller äldre, vara kandidat till SCS-system enligt avsedd indikation, det vill säga långvarig svårbehandlad smärta i ryggen och benen, samt ha en stabil användning av smärtstillande läkemedel.

128 patienter utgjorde *intention-to-treat* (ITT) populationen, där 67 patienter randomiserades till interventionsarmen och 61 patienter till kontrollarmen. ITT populationen, där alla randomiserade studiedeltagare ingick, användes i analysen för det primära utfallsmåttet som var svarefrekvensen (andel patienter med 50 procent eller högre smärtlindring) för ländryggssmärta. Studiedeltagare som efter randomiseringen inte klarade provstimuleringen eller återkallade samtycke på grund av otillräcklig smärtlindring antogs inte uppnå en minst 50 procent smärtlindring. Medelålder var 61 år i bägge behandlingsarmar och 51 procent (34/67) i interventionsarmen var kvinnor jämfört med 56 procent (34/61) i kontrollarmen.

Provstimulering lyckades i 98 procent (57/58) av patienter i interventionsarmen och 88 procent (51/58) av patienter i kontrollarmen. En lyckad provstimulering definierades som en 40 procent eller högre smärtlindring i ryggen utifrån utgångsmärtn. 47 patienter i varje behandlingsarm fick ett permanent Intellis SCS-system inopererat.

Vid tre månader fanns en signifikant skillnad ($p=0,001$) i svarsfrekvens för ländryggssmärta mellan interventionsarmen (80 %) och kontrollarmen (51 %). Efter sex månader var svarsfrekvensen för ländryggssmärta 74 procent i interventionsarmen och 50 procent i kontrollarmen och efter tolv månader 84 procent i interventionsarmen respektive 51 procent i kontrollarmen. Känslighetsanalyser visar att resultaten inte påverkas av opioidanvändning. Enbart två studiedeltagare i kontrollarmen och ingen i interventionsarmen ökade sin opioidanvändning. En striktare svarsfrekvens (andel patienter med minst 80 procent minskning i ländryggssmärta) uppnåddes av 63 procent patienter i interventionsarmen respektive 28 procent patienter i kontrollarmen efter tre månader och 69 procent respektive 35 procent efter tolv månader.

En 50 procent eller högre svarsfrekvens för bensmärta uppnåddes av 77 procent patienter i interventionsarmen respektive 73 procent patienter i kontrollarmen efter tre månader och 80 procent respektive 75 procent efter tolv månader. Graden av patientrapporterad funktionsnedsättning (ODI) och livskvalitet (PROMIS skala) förbättrades för både patienter som fått interventionen och patienter som ingick i kontrollgruppen under studieperioden.

Studierelaterade oönskade händelser var liknande i bägge studiearmar, där 6 procent (4/67) i interventionsarmen och 11 procent (7/61) i kontrollarmen drabbades av en komplikation. Komplikationer i interventionsarmen var elektrodöflyttning (3 %), smärta vid incisionsstället (1,5 %) och irritation i implantatsregionen (1,5 %). De mest allvarliga händelser av totalt åtta komplikationer i kontrollarmen var infektion i implantatregionen (1,6 %) och smärta i implantatregionen (1,6 %).

4.2 Andra studier och utvärderingar

Cochrane Database of Systematic Reviews: Implanted spinal neuromodulation interventions for chronic pain in adults, 2021 [13]

Avsikten med denna systematiska översikt var att utvärdera effekt, biverkningar och kostnadseffektivitet av implanterade spinala neuromoduleringsinterventioner (innefattande ryggmärgsstimulering och dorsalrotsganglionstimulering) för personer med kronisk smärta. Randomiserade kontrollerade studier som jämfört implanterade spinala neuromoduleringsinterventioner med placebo (skenbehandling), ingen behandling eller standardbehandling alternativt jämförande implanterade spinala neuromoduleringsinterventioner som tillägg till standardbehandling med standardbehandling utan tillägg inkluderades. Studerade patienter var äldre än 18 år och hade smärta längre än tre månader som inte var cancerrelaterad eller ischemiskt relaterad. Alla 15 studier som inkluderades handlade om ryggmärgsstimulering. Primära effektmått var smärtintensitet och biverkningar. För alla utvärderade resultat bedömdes risken för snedvridning (bias) som hög totalt sett.

Översiktsartikeln drar slutsatsen att det finns evidens som med låg till mycket låg tillförlitlighet visar kliniskt relevanta effektfördelar gällande smärtintensitet och hälsorelaterad livskvalitet av ryggmärgsstimulering i tillägg till konventionell medicinsk behandling eller sjukgymnastik. Annan evidens visar med mycket låg säkerhet att ryggmärgsstimulering kanske inte ger kliniskt relevanta effektfördelar på smärtintensitet eller hälsorelaterad livskvalitet jämfört med placebo (skenbehandling). Detta väcker frågor om hur mycket av de observerade effektfördelarna som kommer från själva ryggmärgsstimuleringen respektive kontextuella effekter av att få en komplex, dyr och invasiv intervention.

Cochrane Database of Systematic Reviews: Spinal cord stimulation for low back pain, 2023 [14]

Avsikten med denna systematiska översikt var att bedöma effekt av ryggmärgsstimulering för personer med ländryggssmärta. Alla parallellgruppsstudier och överkorsningsstudier som jämfört ryggmärgsstimulering med placebo eller ingen behandling för ländryggssmärta inkluderades. Huvudresultatmått innefattade genomsnittlig ländryggssmärta, funktion och hälso-relaterad livskvalitet. 13 studier inkluderades varav tio var överkorsningsstudier som jämförde ryggmärgsstimulering med placebo och tre studier var parallellgruppsstudier om ryggmärgsstimulering i tillägg till medicinsk behandling. Tio av studierna hade ekonomisk koppling till tillverkare av ryggmärgsstimuleringsystem. Ingen av studierna inkluderade ryggmärgsstimuleringens effekt på genomsnittlig ländryggssmärta långsiktigt (≥ 12 månader).

Enligt översiktsartikeln visar evidensen med måttlig tillförlitlighet att SCS jämfört med placebo förmodligen inte förbättrar rygg- eller bensmärta, funktion, eller livskvalitet. I parallellgruppsstudier om ryggmärgsstimulering i tillägg till medicinsk behandling är det på grund av evidensens mycket låga tillförlitlighet osäkert om ryggmärgsstimulering minskar ländryggssmärta eller bensmärta. Gällande personer med ländryggssmärta finns måttligt med evidens att ryggmärgsstimulering vid sex månader förmodligen inte leder till lägre smärta, bättre funktion, eller högre livskvalitet jämfört med placebo. På grund av dålig rapportering i de inkluderade studierna är det osäkert i vilken utsträckning ryggmärgsstimulering jämfört med placebo eller i tillägg till medicinsk behandling ökar risken för skador.

I denna systematiska översikt ingick även PROCESS-studien, beskriven i 4.1 ovan. De skriver att i studien undersöktes ryggmärgsstimulering i tillägg till konventionell medicinsk behandling och en stor effekt på bensmärta uppmättes vid sex månader. Enligt artikeln är det utmanande att tolka detta resultat eftersom konventionell medicinsk behandling inte var standardiserad eller tillhandahölls på ett kontrollerat sätt. Vidare beskrivs i översikten att i PROMISE-studien [15] undersöktes ryggmärgsstimulering i tillägg till optimal medicinsk behandling (som inte var standardiserad eller tillhandahölls på ett kontrollerat sätt) utan att replikera PROCESS-studiens effekt på bensmärta.

NICE 2008 [16]

NICE gjorde 2008 en rekommendation av ryggmärgsstimulering. Deltagande företag i utvärderingen var Boston Scientific, Advanced Neuromodulation Systems (numera Abbott Medical) och Medtronic. NICE rekommenderade följande: Ryggmärgsstimulering rekommenderas som ett behandlingsalternativ för vuxna med kronisk neuropatisk smärta som mäter minst 50 mm på en 0–100 mm VAS-skala och har varat i minst sex månader, trots lämplig konventionell medicinsk behandling, och där provstimulering varit lyckad. Om olika ryggmärgsstimulerings-system anses lika lämpliga för en patient rekommenderades användning av den med lägst kostnad. NICE tittade på tre studier (inklusive PROCESS-studien beskriven i 4.1) som inkluderade patienter med neuropatisk smärta och i alla dessa studier användes ryggmärgsstimulerings-system från Medtronic. NICE bedömde att för misslyckad ryggkirurgi och för komplext regionalt smärtsyndrom antydde evidensen att ryggmärgsstimulering gav mer effektiv smärtlindring än konventionell medicinsk behandling. Gällande effektens varaktighet för ryggmärgsstimulering mot neuropatisk smärta bedömdes att effektfördelen skulle kunna kvarstå i upp till fem år.

NICE 2022 [17]

NICE publicerade 2022 en "Medtech innovation briefing" om ryggmärgsstimulering enligt DTM mot kronisk ländryggs- och bensmärta.

NICE kliniska experter uppger att DTM-ryggmärgsstimulering är en mindre, innovativ variation av traditionell ryggmärgsstimulering som skulle kunna ge patienter smärtlindring och förbättrad livskvalitet. Experterna framförde även att få patienter med kronisk svårbehandlad smärta i nuläget behandlas med ryggmärgsstimulering och en av experterna uppgav att, trots NICE riktlinjer, har mindre än en procent av patienterna med kronisk svårbehandlad

neuropatisk smärta ryggmärgsstimulering. Experterna trodde att kostnaden för att använda ryggmärgsstimulering enligt DTM skulle vara samma som för traditionell ryggmärgsstimulering. Vidare var experternas känsla att säkerhetsriskerna med ryggmärgsstimulering enligt DTM inte skulle ha några specifika skillnader mot traditionell ryggmärgsstimulering.

Evidensen NICE tittade på är huvudsakligen studien av Fishman et al. sammanfattad i 4.1. NICE skriver att studierna visar att ryggmärgsstimulering enligt DTM är mer effektiv än traditionell ryggmärgsstimulering. Osäkerheter gällande evidensen som framförs är att det endast är en randomiserad studie med kontrollgrupp och att ingen evidens är från National Health Service (NHS). Vidare noteras att studien av Fishman et al. inte var blindad och att en del av studiens författare deklarerade finansiella eller icke-finansiella intressen med företaget.

TLV:s diskussion

I PROCESS-studien studerades endast patienter med misslyckad ryggkirurgi som var oblandade till behandlingen. Enligt TLV:s kliniska expert (NdRS) skulle behandlingsresultatet i PROCESS-studien rimligen kunna extrapoleras till den för utvärderingen relevanta populationen. Detta eftersom Kumar et al. studerat en population vars dominerande besvär är neuropatisk smärta i ben. Experten framför dock att den relevanta populationen även utgörs av patienter med neuropatisk smärta i ben som inte opererats i ryggen och att det kan föreligga skillnader hos patienter som blir föremål för kirurgi eller inte. Experten framför även att det inte går att utesluta att behandlingsresultaten skulle skilja sig åt mellan populationerna eftersom det inte är studerat.

Enligt TLV:s kliniska expert (NdRS) är patientkaraktäristika i PROCESS-studien representativa för patienterna i Sverige med misslyckad ryggkirurgi som i nuläget behandlas med ryggmärgsstimulering. Enligt experten skiljer sig patientkaraktäristika i PROCESS-studien från vad som kan förväntas hos den för utvärderingen relevanta populationen. I PROCESS hade färre patienter i medelåldern var arbetande än vad som förväntas i Sverige, och i Sverige remitteras också fler äldre och pensionerade patienter till ryggmärgsstimulering.

Analysen i PROCESS-studien baserades inte på hela studiepopulationen som randomiserades till de olika studiearmarna, den så kallade *intention-to-treat* (ITT)-populationen. Detta innebär att den kliniska effekten uppmätt i bägge behandlingsarmar möjligen överskattas. Enligt en ITT-analys skulle svarsfrekvensen vara 46 procent (24/52) för traditionell SCS i tillägg till CMM och 8 procent (4/48) för enbart CMM.

Gällande Fishman et al. uppger TLV:s kliniska expert (NdRS) att patientkaraktäristika som ålder, kön, antal ryggkirurgiska operationer och duration av smärta sannolikt är jämförbar med dem hos den relevanta populationen. Enligt experten är dock populationen i Fishman et al. inte representativ för den för utredningen relevanta populationen. Detta då majoriteten av patienterna i Fishman et al. övervägande haft ryggsmärta och inte neuropatisk smärta i benen vilket enligt experten är en väsentlig skillnad från den relevanta populationen. Experten framför att enligt inklusionskriterier i Fishman et al. utgörs studiepopulationen av patienter med rygg- och bensmärta och är därmed bredare än den för utredningen relevanta populationen. Vidare är, enligt experten, smärtklassificeringen i Fishman et al. inte tillfredställande vad gäller åtskillnad mellan neuropatisk och refererad smärta i benen (som uppfattas komma från ett annat område än skadeområdet).

I sin ursprungliga hälsoekonomiska analys använde företaget effektmått från studien av Fishman et al. och inkluderade två jämförelser; en direkt jämförelse mot traditionell ryggmärgsstimulering från Fishman et al. och en ojusterad indirekt jämförelse mot inget tillägg till konventionell medicinsk behandling (CMM) från PROCESS-studien. Eftersom TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet i denna utredning är inget tillägg till CMM krävs det en direkt jämförande studie alternativt en justerad indirekt jämförelse mot inget tillägg till CMM för att demonstrera den relativa kliniska effekten för Intellis i tillägg till CMM. Företaget har inte haft möjlighet att göra en justerad indirekt jämförelse och använde därmed kliniska data

från båda armarna i PROCESS-studien i sin uppdaterade hälsoekonomiska analys. Att den relativa kliniska effekten baseras på en direkt jämförelse minskar osäkerheterna som råder kring behandlingseffekten för ryggmärgsstimulering med Intellis.

I PROCESS-studien användes en tidigare version av företagets aktuella SCS-system, Synergy. Företaget anför dock att effekten som mäts i den äldre varianten är överförbar till det nyare SCS-systemet, Intellis, eftersom alla stimuleringsparametrar såsom pulsbredd, frekvens och amplitud som kunde användas med Synergy enligt företaget fortfarande kan levereras med Intellis. Fundamentala programmeringsfunktioner har bevarats men teknologiska förbättringar som exempelvis högre flexibilitet genom utökat antal möjliga elektroder samt möjlighet till automatiserade behandlingsjusteringar har inkorporerats i den nyare modellen, Intellis. Mot denna bakgrund antar TLV att den kliniska effekten av traditionell SCS uppmätt för den tidigare versionen av företagets ryggmärgsstimuleringsystem bör vara överförbar till Intellis.

Studierna uppvisar inte om långtidseffekten av behandling med ryggmärgsstimulering efter två år. Den hälsoekonomiska analysen utgår från en tidshorisont på 15 år vilket är förknippat med osäkerheter då det är oklart om effekten kvarstår eller avtar över tid. NICE gjorde i sin bedömning i 2008 antagandet att effektfördelen skulle kunna kvarstå i upp till fem år.

TLV har identifierat två systematiska översiktsartiklar som publicerats av Cochrane. Artiklarna tyder på att många publicerade studier om ryggmärgsstimulering uppvisar brister vad gäller evidens, risk för snedvridning, placebokontrollerad klinisk effekt, långtidseffekt samt rapportering av komplikationer. De bekräftar att det råder en stor osäkerhet kring den kliniska effekten för ryggmärgsstimulering generellt.

TLV:s bedömning: En klinisk studie visar att en större andel patienter uppnår minst 50 procent smärtlindring i benen efter behandling med en tidigare version av Intellis (traditionell ryggmärgsstimulering) i tillägg till konventionell medicinsk behandling (CMM) när man jämför med inget tillägg till CMM.

En annan klinisk studie där Intellis och olika inställningar har studerats visar att en större andel patienter uppnår minst 50 procent smärtlindring i ländryggen efter behandling med DTM-ryggmärgsstimulering jämfört med traditionell ryggmärgsstimulering.

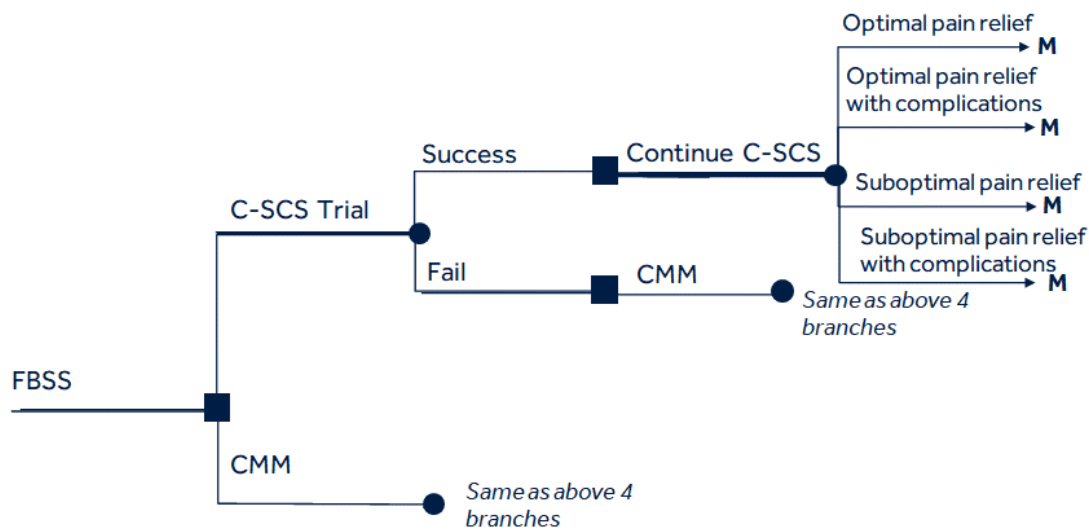
Systematiska översiktsartiklar tyder dock på att många publicerade studier om ryggmärgsstimulering generellt har låg evidens.

TLV bedömer att ryggmärgsstimulering med Intellis har en klinisk effekt för patienter med långvarig, svårbehandlad smärta men att den relativa kliniska effekten jämfört med inget tillägg till konventionell medicinsk behandling på lång sikt är förknippad med osäkerheter.

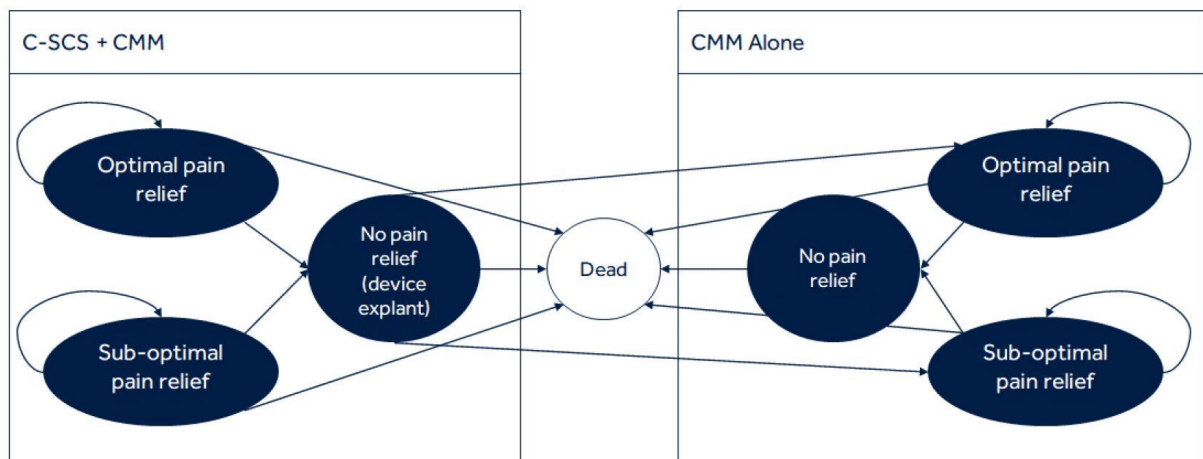
5 Hälsoekonomi

5.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en markovmodell där ryggmärgsstimulering (SCS) som tillägg till konventionell medicinsk behandling (CMM) jämförs med endast CMM för vuxna patienter. Modellen består av två delar; ett beslutsträd som skattar kostnader och effekter av provstimulering på kort sikt (upp till 6 månader) samt en markovmodell som skattar kostnader och effekter av ryggmärgsstimulering på längre sikt (≥ 6 månader), se Figur 2 och Figur 3. Populationen som utvärderas är patienter med kronisk rygg- och bensmärta efter misslyckad ryggkirurgi för vilka behandling med SCS skulle vara aktuell. Patientkaraktäristika är baserade på populationen i studien av Kumar et al. [11] där medelåldern var 49 år och 57 procent av patienterna var kvinnor.



Figur 2 Beslutsträd – Provstimulering (6 månader)



C-SCS: conventional spinal cord stimulation. Cycle length = 3 months.

Figur 3 Markovmodell (≥ 6 månader)

Markovmodellen består av tre hälsostadier som definieras med hänsyn till patienters upplevelse av ryggsmärta mätt med hjälp av VAS-skala (Visual Analogue Scale) samt ett hälsotillstånd för död:

- Optimal smärtlindring: Minskning av smärta med minst 50 %
- Suboptimal smärtlindring: Minskning av smärta med mindre än 50 %
- Utebliven smärtlindring

Dessutom specificerar företaget en ytterligare definition för tröskelvärdet för hälsotillståndet optimal smärtlindring i form av så kallad "djup respons" som baseras på en minskning av smärta med minst 80 procent. Definitionen tillämpas inte i företagets grundscenario, utan i känslighetsanalyserna (se avsnitt 6.1.3).

Patienterna i SCS+CMM-armen genomgår provstimulering (C-SCS Trial) i 1–2 veckor för att utvärdera behandlingseffekten med avseende på smärtlindring innan eventuell implantation med impulsgenerator och av permanenta elektroder. Patienter som inte svarar på provstimulering förflyttas till CMM-armen. Vid lyckad provstimulering (Continue C-SCS) får patienter ett permanent implantat. Patienter i hälsotillstånden optimal och suboptimal smärtlindring kan vid misslyckad behandling övergå till hälsotillståndet utebliven smärtlindring innan de förflyttas till CMM-armen. Vidare antas att patienter som befinner sig i SCS+CMM-armen får komplikationer som kan innebära olika vårdåtgärder inklusive borttagande av elektroderna och/eller impulsgeneratoren. Sådana komplikationer medför ytterligare kostnader såväl som ett nyttoavdrag som tillämpas enbart för patienter i hälsotillståndet motsvarande optimal smärtlindring. Företaget antar att patienter genomgår batteribyte för impulsgeneratoren vart nionde år.

Patienterna i CMM-armen består av patienter som ursprungligen randomiserades till behandlingsgruppen, samt de som byter behandling från SCS+CMM- till CMM-armen på grund av otillräcklig smärtlindring och/eller behandlingsavbrott. Samma modell och hälsotillstånd används för CMM-armen med skillnaden att patienter i CMM-armen kan få ytterligare en reoperation vid suboptimal smärtlindring. Vidare antas att patienter i CMM-armen inte får några komplikationer.

Tidshorizonten i beslutsträdet och markovmodellen är sex månader respektive 15 år. I markovmodellen antas en cykellängd på tre månader. Alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

TLV:s diskussion

Företaget baserar indelningen av hälsotillstånd med avseende på smärtlindring utifrån VAS. TLV noterar att i företagets markovmodell flyttar sig patienter från optimalt och suboptimalt smärtlindringstillstånd direkt till utebliven smärtlindring. Enligt det kliniska expertutlåtandet stämmer dessa övergångar överens med klinisk verklighet eftersom patienter kan uppleva en minskning i smärtlindring. TLV noterar vidare att patienter inte kan flytta sig från optimal till suboptimal smärtlindring och vice versa. TLV konstaterar utifrån expertutlåtandet (NRdS) att frånvaron av övergång mellan optimalt och suboptimalt smärtlindringstillstånd inte stämmer överens med klinisk praxis. Företaget motiverar modellstrukturen med hänvisning till en tidigare utvärdering av NICE. Dessutom har företaget inkluderat funktionalitet i markovmodellen som möjliggör att patienter flyttar sig från optimalt till suboptimalt smärtlindringstillstånd. I företagets grundscenario är inställningen nollställd. Mot denna bakgrund anser TLV att modellens struktur kan ge en adekvat beskrivning av hälsotillståndet.

TLV:s bedömning: Den modellstruktur företaget använder är etablerad inom sjukdomsområdet. TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell kan användas som grund för den hälsoekonomiska bedömningen eftersom den speglar användning av ryggmärgsstimulering i svensk klinisk praxis. TLV bedömer att den analyserade patientpopulationen i studien av Kumar et al. är representativ för svenska patienter.

5.2 Effektmått

Behandlingseffekten återspeglas i modellen som övergångssannolikheter mellan hälsotillståndet motsvarande optimal, suboptimal och utebliven smärtlindring. Övergångssannolikheterna skiljer sig mellan behandlingsarmarna och har stor inverkan på resultatet.

5.2.1 Klinisk effekt

Övergångssannolikheterna med avseende på patientens upplevda smärta i SCS+CMM- respektive CMM-armen i modellen redovisas i Tabell 3. Skattningarna baseras på studien av Kumar et al. [11] där det primära utfallsmåttet var andelen patienter som uppnådde minst 50 procent smärtlindring i benet vid 6 månader. Studiens sekundära utfallsmått var förändringar i poäng i VAS-skalan för rygg- och bensmärta. För CMM-gruppen antas en sannolikhet på 9,1 procent för att uppnå optimal smärtlindring, och 91 procent antas uppnå suboptimal smärtlindring.

Tabell 3 Övergångssannolikheter i företagets hälsoekonomiska analys

| Parameter | Sannolikhet | Källa |
|---|-------------|-------|
| Lyckad provstimulering - SCS | 82,7 % | [11] |
| Full implantation – SCS | 92,3 % | [11] |
| Optimal smärtlindring vid sex månader – SCS | 55,8 % | [11] |
| Optimal smärtlindring vid sex månader – CMM | 9,1 % | [11] |
| Djup respons vid sex månader – SCS | 22 % | [11] |
| Djup respons vid sex månader – CMM | 6,8 % | [11] |

I beslutsträdsfasen antar företaget att 92,3 procent av patienterna i SCS+CMM-armen får ett permanent implantat. Denna uppskattning baseras på antalet patienter (48) som får fullt implantat av det totala antalet patienter (52) som randomiserades till den behandlingsarmen vid studiestart. Vidare antar företaget en sannolikhet på 55,8 procent för att uppnå optimal smärtlindring vid sex månader i SCS+CMM-armen. Denna sannolikhet baseras på antalet patienter (24) som uppnår optimal smärtlindring dividerat med det totala antalet patienter (43) vid den tidpunkten i SCS+CMM-armen. Denna uppskattning multipliceras sedan med andelen patienter som får fullt implantat för att generera sannolikheterna i beslutsträdet och inträdessannolikheter i markovmodellen.

Företaget har specificerat en ytterligare sannolikhet på 82,7 procent i modellen. Denna uppskattning är sannolikheten att uppnå optimal smärtlindring vid provstimulering och baseras på antalet patienter (43) som uppnådde minst 50 procent smärtlindring av det totala antalet patienter (52) randomiserade till SCS+CMM-armen under provstimuleringsfasen, det vill säga före full implantation. Företaget använder inte denna uppskattning i sitt grundscenario. Enligt företaget är en lyckad provstimulering inte nödvändigtvis korrelerad med permanent implantation. Företaget använder denna uppskattning i en känslighetsanalys (se avsnitt 6.1.3).

Uttagning av SCS-systemet (Intellis)

Uttagning av SCS-systemet på grund av otillräcklig smärtlindring modellerades med separata data för beslutsträdet och för markovmodellen. För beslutsträdet antar företaget en sannolikhet på 10 procent baserat på studien av Kumar et al. [11]. Denna uppskattning baseras på antalet patienter (5) som flyttar sig från SCS+CMM- till CMM-armen av en grupppopulation på 50 vid sex månader. För markovmodellen antas en sannolikhet på 0,95 procent per modellcykel baserat på data från en retrospektiv studie av SCS-borttagande i tre europeiska länder från 2010 till 2013 [18]. Studien skiljde mellan uppladdningsbara och icke-uppladdningsbara SCS-system. Företaget anger att sannolikheten baseras på skannade och digitaliserade data mellan år 1 och år 5 som rapporteras i artikel. Sannolikheten antas vara konstant för resten av modellens tidshorisont. Vidare antar företaget att de patienter som avslutar SCS+CMM-behandling förflyttas till CMM-armen.

Revisionskirurgi

Företaget antar en årlig sannolikhet på 3,3 procent för revisionskirurgi för patienter på CMM-armen efter misslyckad ryggoperation randomiserades till och baseras på ett viktat medelvärde av fyra studier [19-22]. Sannolikheten avser både patienterna som randomiserades till CMM-armen från början och patienterna som flyttar från SCS+CMM-armen till CMM-armen. Efter operation antar företaget en sannolikhet för effektiv smärtlindring på 19 procent baserat på en klinisk studie (n=60) [23] där revisionskirurgi jämförs med SCS i en patientpopulation med misslyckad ryggkirurgi. Baserat på detta resultat, antar företaget att de återstående 81 procent av patienterna i CMM-armen får suboptimal smärtlindring.

Komplikationer

I modellen inkluderas komplikationer upp till tolv månader baserat på data från studien av Kumar et al. [11], och data från företagets produktregister för de komplikationer som uppstår efter tolv månader. Företaget antar en komplikationsrisk på 46,7 procent baserat på Kumar-studien som rapporterade 40 SCS-relaterade komplikationer hos 27 patienter under en tolv-månadsperiod (Tabell 4). Företaget beräknade risken genom att dividera antalet komplikationer (40) med antalet patienter som inkluderades i studien vid tidpunkten tolv månader (84). Företaget antar att hälften av dessa komplikationer inträffar under beslutsträdsfasen och de återstående komplikationerna antas inträffa mellan 6 och 12 månader.

Tabell 4 Komplikationer i Kumar-studien (<12 månader)

| Komplikation | Operationskrävande | Icke-operationskrävande |
|---|--------------------|-------------------------|
| | Antal | Antal |
| Förflyttning av elektrod | 10 | 0 |
| Elektrodbrott | 1 | 1 |
| Förflyttning av IPG* | 1 | 0 |
| Behandlingssvikt (otillräcklig effekt) | 1 | 5 |
| Technique (fel vid kirurgi) | 5 | 0 |
| Infektion | 5 | 2 |
| Smärta vid IPG / snittställe | 1 | 4 |
| Vätskeuppsamling i neurostimulatorficka | 0 | 4 |
| Total | 26 | 14 |

*IPG;implanterbar impulsgenerator

I modellen antas en risk på 3,2 procent per modellcykel för komplikationer som inträffar efter tolv månader. Enligt företaget är detta baserat på de komplikationer som visas i Tabell 5 och en uppskattning av komplikationer på 12,7 per 100 personår (person years).

Tabell 5 Sannolikheter för komplikationer i företagets hälsoekonomiska analys (>12 månader)

| Komplikation | Kirurgi | Omprogrammering | Behandling-savbrott | Medicinsk / icke-kirurgisk ingrepp | Ingen åtgärd |
|----------------------------------|---------|-----------------|---------------------|------------------------------------|--------------|
| Förflyttning av elektrod | 77,2% | 11,7% | 2,5% | 1,9% | 6,7% |
| Hög impedans | 25,1% | 46,3% | 1,8% | 1,8% | 25,1% |
| Elektrodbrott | 97,8% | 0,0% | 2,2% | 0,0% | 0,0% |
| Neurostimulatorn kan inte laddas | 35,2% | 4,4% | 3,3% | 50,5% | 6,6% |
| Felfunktion | 20,5% | 7,2% | 3,6% | 60,2% | 8,4% |
| Övriga | 51,9% | 15,2% | 3,0% | 18,6% | 11,4% |

Källa: [24]

Mortalitet

Företaget antas samma mortalitetsrisk i alla modellerade hälsotillstånd det vill säga företaget har inte tillämpat en förhöjd mortalitetsrisk beroende på smärtlindringens effekt. Därför har företaget tillämpat svensk mortalitetstabell för allmänbefolkningen från 2021 i analysen.

TLV:s diskussion

TLV noterar att nio patienter i SCS+CMM-armen i Kumar-studien inte uppnådde studiens kriterium på minst 50 procent smärtreduktion under provstimulering, och att fem av dessa fick ett implantat ändå på egen begäran. TLV noterar att dessa fem patienter har räknats med i

företagets beräkning av sannolikheten för full implantation. TLV anser därför att företaget har överskattat antalet patienter som får fullt implantat efter provstimulering. Vidare anser TLV att sannolikheten (82,7 %) som har baserats enbart på antalet patienter som uppnådde minst 50 procent smärtreduktion under provstimulering inte är överskattad. Vidare noterar TLV utifrån expertutlåtande (NRdS), att i Sverige får cirka 66 - 75 procent av patienterna som genomgår provstimulering senare ett permanent implantat.

TLV noterar att företaget i sitt grundscenario använder sannolikheter på 55 procent och 9,1 procent för optimal smärtlindring vid 6 månader, som inte har baserats på alla patienter som randomiserades till respektive behandlingsarmar vid studiestart. Därför anser TLV att sannolikheterna för optimal smärtlindring som företaget använder i modellen är överskattade. Vidare anser TLV att sannolikheterna för optimal smärtlindring bör baseras på ITT-populationen i respektive behandlingsarmarna, det vill säga 52 och 48 patienter i SCS+CMM-respektive CMM-armen.

Företaget har baserat risken för borttagande av SCS-system på grund av otillräcklig smärtlindring under de första sex månaderna i modellen på studien av Kumar et al. [11]. TLV noterar att företaget har antagit att patienten som avbröt behandling på grund av så kallad "allergisk reaktion" under den tidsperioden också upplevde otillräcklig smärtlindring. Vidare noterar TLV att företaget inte har beräknat risken baserat på ITT-populationen i behandlingsarmen. TLV anser att företagets skattning av risken är förenad med osäkerhet. TLV utgår från att fyra av totalt 52 patienter fick avbryta behandlingen vid sex månader på grund av otillräcklig smärtlindring.

TLV noterar att företaget har baserat sannolikheten för revisionskirurgi på fyra studier från hälsosystem som skiljer sig åt från svensk sjukvård. Vidare konstaterar TLV att reoperationsrisken har en viss påverkan på resultaten i den hälsoekonomiska analysen. Vid en utredning förväntar sig TLV att underlaget ska spegla svenska förhållanden i den mån det är möjligt, eller att en motivering ska ges om det inte är möjligt. TLV konstaterar att den vetenskapliga litteraturen omfattar publikationer som redovisar reoperationsrisker baserade på svenska registerdata, såsom studien av Jansson et al. [25]. Därför anser TLV att dessa data är mer relevanta för beräkningen av risken för revisionskirurgi i modellen. Vidare anser TLV att risken för revisionskirurgi bör baseras på den i artikeln rapporterade frekvensen (rate) för revisionskirurgi vid år 1 omräknat till en årlig sannolikhet på 1,98 procent.

TLV:s bedömning: TLV tillämpar samma sannolikhet som i företagets analys på 82,7 procent avseende andelen patienter som får ett permanent SCS-system inopererat efter provstimulering. Denna uppskattning är sannolikheten att uppnå optimal smärtlindring vid provstimulering och baseras på antalet patienter som uppnådde minst 50 procent smärtlindring. Vidare redovisar TLV scenarier baserade på sannolikheter på 66 procent och 75 procent för antalet av patienter som får ett permanent implantat baserat på utlåtande från TLV:s anlitade experter. Antagande om implantation efter provstimuleringsfasen har stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska modellen.

TLV justerar sannolikheterna för optimal smärtlindring vid sex månader till 0,462 och 0,083 för SCS+CMM- respektive CMM-armen baserat på alla patienter som inkluderades vid studiestart. TLV tillämpar en risk på 7,7 procent för borttagande av SCS-system (Intellis) inom sex månader i analysen.

TLV tillämpar en årlig risk på 1,98 procent för revisionskirurgi baserad på studien av Jansson et al. [25] eftersom den baseras på svenska registerdata.

5.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikterna som tillämpas i modellen redovisas i Tabell 6 nedan. De livskvalitetsvikter som används i modellen är härledda från Taylor et al. [26] som hänvisar till Kumar et al. [11]. I den studien samlades data in om patienters livskvalitet med hjälp av EQ-5D. I företagets analys antas den hälsorelaterade livskvaliteten skilja sig åt beroende enbart på vilket hälsotillstånd patienten befinner sig i. Företaget antar att livskvalitetsvikterna gällande optimal, suboptimal och utebliven smärtlindring i SCS+CMM-armen också gäller respektive hälsotillstånd i CMM-armen. Patienter antas ha samma hälsorelaterade livskvalitet under hela perioden som de befinner sig i ett av modellens hälsostadier. Studien av Taylor et al. [26] tillämpade ett livskvalitetsavdrag om -0,07 för komplikationer för patienter i optimalt smärtlindringstillstånd.

Tabell 6 Livskvalitetsvikter i företagets hälsoekonomiska modell

| Hälsotillstånd | Livskvalitetsvikt | Källa |
|--|-------------------|--------------------|
| Optimal smärtlindring utan komplikationer | 0,598 | Taylor et al. [26] |
| Optimal smärtlindring med komplikationer | 0,528 | |
| Suboptimal smärtlindring utan komplikationer | 0,258 | |
| Suboptimal smärtlindring med komplikationer | 0,258 | |
| Utebliven smärtlindring | 0,168 | |

TLV:s diskussion

Studien av Kumar et al. [11] redovisar inte livskvalitetsvikter eller någon annan information om metoderna och datainsamlingen som ligger till grund för de rapporterade uppskattningarna i Taylor et al. [26]. TLV bad företaget skicka in kompletterande information om de livskvalitets som används i analysen. Företaget har svarat att livskvalitetsvikterna har baserats på det brittiska värderingssystemet och att de kalkylerades för utvärderingen av ryggmärgsstimuleringsprodukter av NICE 2008. Vidare anger företaget att det inte har tillgång till den data som användes eftersom denna analys utfördes av en extern leverantör. Företaget hänvisade till studien av Manca et al. [27] som också baserades på Kumar et al. [11] för information om hälsorelaterad livskvalitet.

TLV noterar att publikationen av Manca et al. [27] enbart rapporterar skattningar för livskvalitet vid olika tidpunkter per behandlingsgrupp, och inte efter smärtlindringsnivå, vilket används i modellen. TLV noterar att företaget antar en livskvalitetsvikt för patienter i hälsotillståndet suboptimal smärtlindring som inte varierar beroende på incidensen av komplikationer vid det specifika hälsotillståndet, det vill säga inget avdrag har tillämpats. Företaget menar, baserat på Taylor-studien, att patienternas livskvalitet i hälsotillståndet suboptimal smärtlindring redan är för låg för att påverkas negativt av komplikationer [26]. Detta antagande innebär att modellen överskattar livskvaliteten för patienter i det hälsotillståndet, det vill säga för patienter i SCS+CMM-armen eftersom patienter i CMM-armen antas inte uppleva komplikationer.

TLV noterar att det finns en betydande skillnad i livskvalitetsvikterna motsvarande optimal och utebliven smärtlindring, i jämförelse med skillnaden mellan suboptimal och utebliven smärtlindring. Detta innebär att patienter som behandlas med Intellis ackumulerar en ökad livskvalitet över tid, medan patienter som behandlas med CMM och som främst når suboptimal smärtlindring, ackumulerar betydligt mindre livskvalitet över tid. TLV anser att patienter som upplever optimal smärtlindring har högre livskvalitet jämfört med patienter som inte svarar på behandling. TLV konstaterar att livskvalitetsvikten för utebliven smärtlindring är lägre än vad som har rapporterats för svenska patienter med svårbehandlad kronisk ländryggssmärta som inopereras med SCS-system [28]. Därför anser TLV att företagets modell har överskattat livskvalitetsvinsten i SCS+CMM-armen. TLV noterar att modellen har byggts på ett sätt som inte möjliggör samtidig variation i livskvalitetsvikter efter behandlingsgrupp och nivå av smärtlindring. TLV noterar variation i livskvalitetsvikterna i litteraturen gällande SCS som kan vara relevanta i utredningen såsom studierna av Jonsson et al. [28] och Taylor et al.

[29]. TLV noterar att antaganden om livskvalitetsvikter har stor påverkan på resultaten i den hälsoekonomiska modellen. Eftersom upplevelsen av smärta kan ha stor inverkan på patienters hälsorelaterade livskvalitet, anser TLV att det är rimligt att anta att skillnaden mellan de upplevda hälsotillstånden kan ha stor inverkan på resultaten i den hälsoekonomiska modellen. Vidare varierar TLV livskvalitetsvikterna för smärtlindring i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets livskvalitetsvikter är förenade med stora osäkerheter eftersom det finns begränsad evidens för nyttan med SCS-system. TLV bedömer att det kan vara nödvändigt att använda sig av olika källor och antaganden för livskvalitetsvikterna i den hälsoekonomiska analysen, men understryker att detta bidrar till stora osäkerheter i resultatet, som därför bör tolkas med försiktighet. TLV tillämpar livskvalitetsvikterna från Taylor et al. [26] i sitt grundscenari och redovisar känslighetsanalyser baserade på livskvalitetsvikterna från Jonsson et al. [28] och Taylor et al. [29] för att utreda osäkerheten i parametrarna.

Antaganden om livskvalitet har stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska modellen.

5.3 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader i företagets hälsoekonomiska modell är hämtade från Akademiska sjukhuset i Uppsala, nationella prislister, och vetenskapliga artiklar. Information om resursutnyttjande har baserats på studien av Kumar et al. [11] och på företagets interna källor/produktregister. Företaget inkluderar kostnader för Intellis och för CMM-behandling, övriga vårdkostnader och kostnader för komplikationer. Företaget inkluderar även indirekta kostnader i sin analys.

5.3.1 Kostnader för den medicintekniska produkten

Kostnaderna för de olika komponenterna av Intellis redovisas i Tabell 7. I företagets grundscenari antas batteriet ha en livslängd på nio år.

Tabell 7 Kostnader för Intellis i företagets hälsoekonomiska analys

| Komponent | Kostnad | Källa |
|------------------------------------|------------|------------------------------|
| Elektrod – provstimulering | 10 119 kr | Medtronic, Data on file [30] |
| Externt batteri – provstimulering | 4 680 kr | |
| Intellis IPG (SCS) impulsgenerator | 117 907 kr | |
| Elektrod – permanent | 18 324 kr | |
| Laddare | 16 676 kr | |
| Programmeringsenhet | 13 027 kr | |

5.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Provstimulering, implantation, omprogrammering och borttagande av SCS-system

Förutom kostnader för SCS-systemet (Intellis) tillkommer kostnader för provstimulering, implantation, omprogrammering och borttagning av SCS-systemet. Dessa presenteras i Tabell 8. Företaget baserar kostnaden för provstimulering på ett viktat genomsnitt av implantationskostnaden för temporära och permanenta elektroder. Företaget antar att 60 procent av patienterna får ett permanent implantat vid provstimulering, medan 40 procent av patienterna får temporära elektroder. Kostnaden för implantation av en temporär och av en permanent elektrod antas vara 12 000 respektive 30 000 kronor baserat på uppgifter från Akademiska Sjukhuset. Procentsatserna för fördelningen mellan temporära och permanenta elektroder baseras på interna företagskällor. Kostnaden för en full implantation baseras på den nationella DRG-listan [31]. Företaget antar att patienter stimuleras med 1,5 elektroder baserat på information från företagets kliniska experter. Företaget baserar kostnaden för borttagande av elektroder vid misslyckad provstimulering på samma fördelning mellan permanenta och temporära elektroder som för provstimulering. Företaget tillämpar en kostnad om 19 091 kronor för

permanenta elektroder och om 878 kronor för temporära elektroder, motsvarande ett sjuksköterskebesök. Företaget antar att borttagning av elektroder sker inom öppenvård. När det gäller programmering av SCS-systemet antar företaget att patienter genomgår 2,04 omprogrammeringsbesök baserat på studien av Taylor et al. [26].

Tabell 8 Vårdåtgärds kostnader för Intellis i företagets hälsoekonomiska analys

| Vårdåtgärd | Kostnad | Källa |
|---|-----------|--------------------|
| Provstimulering | 22 800 kr | [32] |
| Full implantation | 79 555 kr | DRG A200, [31] |
| Byte av SCS-system pga. batteritömning | | |
| Borttagande av SCS-system | 19 091 kr | DRG A350, [31] |
| Borttagande av elektrod vid misslyckad prostimulering | 11 806 kr | DRG A350, [31, 33] |
| Omprogrammering (besök) | 3 737 kr | DRG A830, [31] |

Kostnader för vårdbesök

Företaget inkluderar olika vårdbesök i sin analys. Dessa har baserats på resursanvändningsdata från studien av Kumar et al. [11] och redovisas i Tabell 9.

Tabell 9 Vårdbesök efter behandlingsgrupp i företagets hälsoekonomiska analys

| Vårdbesök | CMM | | SCS | |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | % patienter | Antal besök | % patienter | Antal besök |
| Fysioterapi | 44 | 32 | 7 | 6 |
| Psykioterapi | 14 | 12 | 4 | 2 |
| Akupunktur | 14 | 8 | 4 | 2 |
| Nervblockader | 17 | 1 | - | - |
| Massage | 14 | 7 | - | - |
| Kiropraktik | 14 | 2 | 2 | 1 |
| Akupressur | 0 | - | 5 | 1 |
| Transkutan elektrisk nervstimulering TENS | 0 | - | - | - |
| Osteopati | 2 | 1 | 4 | 2 |
| Arbetssterapi | 2 | 1 | - | - |

Enhetskostnaderna redovisas i Tabell 10 nedan. Kostnaderna för fysioterapi, TENS och arbetssterapi baseras enligt företaget på Socialstyrelsens DRG-koder från 2022 [31]. Kostnaderna för alla andra vårdbesök baseras på studien av Aboagye et al. [34], en utvärdering av en klinisk studie (n = 409) med tolv månaders uppföljning av patienter med ospecifik smärta i rygg och/eller nacke i Sverige. Patientandelen, kostnaden och antalet besök hos fysioterapeuter har stor påverkan på resultaten i den hälsoekonomiska analysen.

Tabell 10 Kostnader för icke-farmakologiska behandlingar i företagets hälsoekonomiska analys

| Vårdåtgärd | Kostnad | Källa |
|---|----------|----------------------------|
| Fysioterapi | 1 587 kr | DRG Y820, [31] [34] |
| Psykioterapi | 1 357 kr | |
| Akupunktur | 533 kr | |
| Nervblockader | 2 791 kr | |
| Massage | 501 kr | |
| Kiropraktik | 470 kr | |
| Akupressur | 533 kr | Antagande, [34] |
| Transkutan elektrisk nervstimulering TENS | 2 556 kr | DRG X230, [31] |
| Osteopati | 470 kr | Antagande, [34] |
| Arbetssterapi | 1 587 kr | DRG Y820, [31] |

Kostnader för farmakologiska behandlingar

Företaget har inkluderat kostnader för smärtstillande läkemedel i modellen. Dessa presenteras i Tabell 11. Uppskattningarna baseras på en svensk registerstudie av ländryggssmärta (n=129 973)[35]. Studien rapporterade en genomsnittlig kostnad om 38 euro per episod av smärta som varade i genomsnitt 51 dagar. Företaget har omräknat denna uppskattning till en årlig

kostnad och till kronor och sedan använt den för att beräkna kostnaden per cykel för CMM-armen. För SCS+CMM-armen i beslutsträdet antar företaget en kostnadsminskning på 36,5 procent jämfört med CMM-armen baserat på studien av Taylor et al. [26]. Vidare antar företaget en minskning med ytterligare 13,5 procent i behandlingskostnader för CMM-armen efter sex månader, vilket även omfattar armens läkemedelskostnader. Ingen minskning har implementerats i SCS+CMM-armen men uppskattningen som gäller under de första sex månaderna av analysen har omvandlats till 3-månaderscykeln.

Tabell 11 Kostnader för smärtstillande behandlingar i företagets hälsoekonomiska analys

| | Kostnad | Källa |
|---------------------------|----------|-----------------|
| Beslutsträd (6 månader) | | |
| CMM | 1 428 kr | Antagande, [26] |
| SCS | 995 kr | |
| Markovmodell (>6 månader) | | |
| CMM | 617 kr | Antagande, [26] |
| SCS | 453 kr | |

Kostnader för komplikationer

Företaget inkluderar kostnader för komplikationer i modellen baserat på information som har hämtats från studien av Kumar et al. [11] och från företagets produktregister. Företaget har konservativt antagit att det inte uppstår några komplikationer i CMM-gruppen, vilket innebär att det inte heller uppstår några kostnader för behandlingsarmen. Enligt företagets antagande hanteras de flesta komplikationerna inom öppenvården. Kostnader för komplikationer tillämpas separat för beslutsträdet och för markovmodellen. Vidare har företaget antagit olika kostnader i markovmodellen för tolv respektive längre än tolv månader.

Antalet och typ av komplikationer som rapporterats enligt Kumar et al. [11] anges i Tabell 12 nedan. Studien rapporterade 40 SCS-relaterade komplikationer hos 27 patienter vid tolv månaderstidpunkten, varav 21 patienter behövde operation för 24 komplikationer. Företaget använder en enhetskostnad om 19 091 kronor för de flesta komplikationerna som kräver kirurgi. Dessutom antar företaget en kostnad för infektioner om 98 646 kronor motsvarande summan av DRG-koder för borttagande av SCS-system och för implantation av en ny impulsgenerator och elektroder. För komplikationer som inte kräver operation tillämpar företaget i de flesta fall en kostnad på 3 669 kronor, motsvarande ett sjuksköterskebesök vid neuromottagning. Baserat på de kostnaderna beräknar sedan företaget en viktad genomsnittlig årlig kostnad om 22 639 kronor som justerades för modellcykeln motsvarande tidsperioden 6–12 månader i analysen.

Tabell 12 Kostnader för komplikationer i företagets hälsoekonomiska analys (<12 månader)

| Operationskrävande komplikationer | | | | |
|---|-------|------|---------------|----------------------|
| Komplikation | Antal | % | Enhetskostnad | Källa |
| Förflyttning av elektrod | 10 | 41,7 | 19 091 kr | DRG A350, [31] |
| Elektrodbrott | 1 | 4,2 | | |
| Förflyttning av IPG | 1 | 4,2 | | |
| Behandlingssvikt | 1 | 4,2 | | |
| Technique (fel vid kirurgi) | 5 | 20,8 | 98 646 kr | DRG A350, A22N, [31] |
| Infektion | 5 | 20,8 | | |
| Smärta vid IPG / snittställe | 1 | 4,2 | 19 091 kr | DRG A350, [31] |
| Vätskeuppsamling i neurostimulatorficka | 0 | 0,0 | | |
| Icke-operationskrävande komplikationer | | | | |
| Komplikation | Antal | % | Enhetskostnad | Källa |
| Förflyttning av elektrod | 0 | 0,0 | 3 669 kr | DRG A970, [31] |
| Elektrodbrott | 1 | 6,3 | | |
| Förflyttning av IPG | 0 | 0,0 | | |
| Behandlingssvikt | 5 | 31,3 | | |
| Technique (fel vid kirurgi) | 0 | 0,0 | 2 242 kr | DRG S970, [31] |
| Infektion | 2 | 12,5 | | |
| Smärta vid IPG / snittställe | 4 | 25,0 | 3 669 kr | DRG A970, [31] |

| | | | | |
|---|---|------|----------|----------------|
| Vätskeuppsamling i neurostimulatorficka | 4 | 25,0 | 2 106 kr | DRG J97O, [31] |
|---|---|------|----------|----------------|

För komplikationer efter tolv månader, använde företaget data från företagets produktregister. Enhetskostnader motsvarande olika kategorier av komplikationer presenteras i Tabell 13 nedan. Enligt företaget baserades kostnaden för kirurgi vid förflyttning av elektroder samt elektrodbrött på information från Akademiska sjukhuset. Dessa multiplicerades med komplikationsriskerna (se avsnitt 1.2.1) för att ge en viktad genomsnittlig årlig kostnad om 20 785 kronor per komplikation vilket tillämpades i analysen.

Tabell 13 Kostnader för komplikationer i företagets hälsoekonomiska analys (>12 månader)

| Komplikation | Kirurgi | Omprogrammering | Behandling-savbrott | Medicinsk / icke-kirurgisk ingrepp | Ingen åtgärd |
|----------------------------------|------------|-----------------|---------------------|------------------------------------|--------------|
| Förflyttning av elektrod | 41 000 kr* | 3 746 kr | 19 091 kr | 3 746 kr | 2 106 kr |
| Hög impedans | 19 091 kr | | | | |
| Elektrodbrött | 37 415 kr* | | | | |
| Neurostimulatorn kan inte laddas | 19 091 kr | | | | |
| Felfunktion | | | | | |
| Övriga | | | | | |

DRG-kod: A35O (19 091 kr), A83O (3 746 kr), W97O (2 106 kr) [31]

* Akademiska sjukhuset [32]

Indirekta kostnader

Företagets modell inkluderar möjligheten att tillämpa indirekta kostnader i form av produktivitetsförluster i analysen. Företaget antar en årlig kostnad om 216 335 kronor och 175 569 kronor för CMM- respektive SCS+CMM-armen, baserat på en svensk registerstudie [7] som rapporterade tolv månaders kostnader före och efter SCS-implantation för patienter med kronisk neuropatisk smärta (n = 6 492). Uppskattningen baserades på den sk human capital-metoden, det vill säga det uppskattade antalet sjukfrånvarodagar per år multiplicerade med den genomsnittliga dagliga arbetsgivarkostnaden. Företaget tillämpade den beräknade kostnaden innan implantation till CMM-gruppen inklusive patienterna som förflyttades från SCS+CMM-till CMM-armen. Kostnaden efter implantation antogs gälla SCS+CMM-armen. Indirekta kostnaderna har stor påverkan på resultaten i den hälsoekonomiska modellen.

TLV:s diskussion

Företaget hänvisar till Akademiska Sjukhuset för kostnaden för provstimulering, men anger inga vårdåtgärds- eller DRG-koder. TLV konstaterar baserat på expertutlåtanden (DW), att patienter kan provstimuleras med permanenta elektroder. TLV:s anlitade expert (DW) uppger att användning av permanenta elektroder för de flesta patienter vid sin enhet har varit vanlig praxis. Vidare uppger experten att det inte finns mer exakt information om andelen patienter som får permanenta elektroder direkt från provstimuleringsfasen. Enligt TLV:s anlitade expert skulle sådan information kunna samlas in av ett kvalitetsregister, men det finns inget sådant register i Sverige. TLV konstaterar, baserat på ett expertutlåtande (NdRS), att provstimulering omfattas av KVÅ-kod ABD3O. Expertens åsikt är att denna kod kan kompletteras med ytterligare koder för bland annat inställningen av spinalstimuleringsprogram. Vidare anger experten att tidsåtgången för provstimulering är jämförbar med den som gäller full implantation. Enligt experten är den av företaget angivna kostnaden för provstimulering för låg. TLV har kartlagt DRG-koderna (A20O, A22N) som motsvarar de av experten angivna KVÅ-koderna och har noterat regional variation avseende kostnaden för provstimulering. Mot bakgrund av informationen ovan tillämpar TLV inte olika kostnader för permanenta och för temporära elektroder, utan antar en enhetlig kostnad om 30 813 kronor (DRG A20O) för provstimulering baserad på en regional prislista [36]. Kostnaden för provstimulering har stor påverkan på resultaten av den hälsoekonomiska modellen. Därför kommer TLV variera kostnaden för provstimulering i känslighetsanalyser.

TLV noterar att företagets antagande om att patienter stimuleras med 1,5 elektroder ligger inom spannet som TLV:s kliniska expert anger (1–2 elektroder). TLV noterar att företaget antar en kostnad om 11 806 kronor för borttagandet av elektroder vid misslyckad provstimulering. Den kostnadsberäkningen baseras på samma antagande avseende fördelningen mellan permanenta och temporära elektroder som den som specificerades för provstimulering. TLV noterar vidare att företaget antar att temporära elektroder tas bort mot en kostnad om 878 kr. Denna kostnad har baserats på Region Stockholms prislista för 2023, medan alla enhetskostnader i modellen har baserats på 2022 års priser. Enligt Socialstyrelsen är kostnaden för borttagande såväl som byte av elektroder inom öppenvård 19 091 kronor. Därför anser TLV att företaget har underskattat kostnaden för borttagning av elektroder.

TLV noterar att flera av behandlingsmodaliteterna som rapporteras i Kumar-studien inte är överförbara till svenska förhållanden. Enligt expertutlåtandet (DW) är akupressur, massage och osteopati inte aktuella inom svensk offentlig sjukvård för patienter med misslyckad ryggkirurgi. Vidare uppger experten att CMM-patienter vanligen behandlas med TENS och att blockader, i den omfattning som de ges, görs med hjälp av röntgenteknik. Experten nämner att psykologisk rehabilitering kan omfatta besök hos psykiater vid vissa rehabiliteringsprogram, men att det är mer vanligt att patienter har kontakt med psykologer/kuratorer. Expertens betonar att information kring antalet besök och andel patienter som behandlas med olika modaliteter bör grunda sig på statistik från kvalitetsregister eller på oberoende studier som undersöker skandinaviska eller svenska förhållanden. Expertens påpekar att det Nationella Registret över Smärtrehabilitering inte har uppgifter om SCS-patienter, inklusive resursutnyttjande. Vidare anger experten att patienter med långvarig smärta ofta erbjuds fysioterapi och att de flesta patienterna övergår till eget träningsprogram efter 10–15 behandlingar. TLV noterar att antalet vårdbesök som inkluderas i CMM-armen, särskilt besök hos fysioterapeuter, har stor påverkan på de resultaten i den hälsoekonomiska analysen. TLV har identifierat en svensk studie [37] om kronisk ländryggssmärta som redovisar antalet besök hos fysioterapeuter över sex månader. TLV anser att den studien bör tillämpas i den hälsoekonomiska modellen. Vidare noterar TLV att inga patienter i CMM-armen i företagets modell behandlas med TENS trots att metoden är ganska vanlig inom svensk sjukvård. Därför anser TLV att kostnader i CMM-armen i företagets analys är underskattade. Baserat på expertutlåtandet antar TLV att alla patienter i CMM-armen får TENS och justerar antalet besök. Enligt regionala riktlinjer [38], innebär TENS-behandling ett besök för utprovning och patientutbildning, samt för uppföljning inom en och/eller tre månader. TLV noterar att patientuppföljning kan variera från fysiska besök till telefonkontakter. Eftersom praxis kan variera mellan regionerna antar TLV två fysiska besök för TENS i CMM-armen.

Enligt Socialstyrelsens DRG-lista för 2022, är kostnaden 1 563 kronor och 2 514 kronor för fysioterapi respektive TENS. TLV har justerat dessa enhetskostnader i analysen. Företaget anger en kostnad om 2 791 kronor för nervblockader motsvarande behandling utan ledning av röntgenteknik. TLV justerar enhetskostnaden för blockader till 10 395 kronor baserad på Socialstyrelsens DRG-lista (DRG A76O). Vidare justerar TLV kostnaden för besök hos psykolog till 1 146 kronor baserat på information om sådana besök inom rehabiliteringsmedicin från en regional prislista [39].

TLV noterar att företaget baserar läkemedelskostnader i sin analys på information som har hämtats från en svensk registerstudie av patienter med ländryggssmärta [35]. TLV konstaterar baserat på expertutlåtande (DW), att för patienter med långvarig, icke cancerutlöst smärta är vanligen farmakologisk behandling av mindre betydelse, även om en del patienter inom CMM använder analgetika. Expertens nämner att en del patienter kan minska sin läkemedelsbehandling efter implantation med SCS, men inte alla. TLV noterar baserat på expertutlåtande att företagets antagande om en minskning med 36,5 % i läkemedelskostnader för SCS+CMM-armen kan vara rimligt trots att det inte baseras på statistiskt säkerställda skillnader mellan behandlingsgrupperna i Kumar-studien. Expertens anger vidare att företagets andra antaganden om en minskning i behandlingskostnader med 13,5 % för CMM-armen också kan vara rimligt trots att det kan finnas patienter som ökar sin vårdkonsumtion och analgetika på grund av

avsaknad av ytterligare behandlingsalternativ. Mot denna bakgrund justerar TLV inte vidare företagets antaganden.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i sitt grundscenario att en batterilivslängd på nio år är en rimlig utgångspunkt och redovisar därutöver scenarioanalyser där batterilivslängden varierar. TLV tillämpar en kostnad på 30 813 och 19 091 kronor för provstimulering respektive borttagande av elektroder vid misslyckad provstimulering.

TLV bedömer att företagets antaganden kring resursanvändning i modellen är förenade med stora osäkerheter. TLV tar bort vårdbesök för massage, kiropraktik, akupressur, och osteopati i båda behandlingsarmarna. TLV justerar kostnaden för vårdbesök hos fysioterapeuter/sjukgymnaster till 1 563 kronor. TLV tillämpar en kostnad om 1 146 och 10 395 kronor för kontakter med psykolog/kurator respektive behandling med blockader. Vidare justerar TLV antalet besök för behandling med TENS till två. TLV antar att alla patienter i CMM-armen behandlas med TENS.

Kostnaden och antalet besök hos fysioterapeuter har stor påverkan på resultaten i den hälsoekonomiska modellen. TLV tillämpar 8,2 besök hos fysioterapeuter i sitt grundscenario och redovisar flera scenarioanalyser för att utreda osäkerheten i parametern.

TLV bedömer att indirekta kostnader i form av produktivitetsvinster bör exkluderas i grundscenariot med hänvisning till människovärdesprincipen. Företagets indirekta kostnader utreds därför inte av TLV.

6 Resultat

I företagets analyser utvärderas Intellis i tillägg till konventionell medicinsk behandling (CMM) jämfört med enbart CMM. Populationen som utvärderas är patienter med kronisk rygg- och bensmärta efter misslyckad ryggkirurgi, som har bristande effekt av konventionell behandling.

Enligt företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till 37 500 kronor. Om indirekta kostnader inkluderas utgör Intellis en dominant behandlingsstrategi jämfört med CMM (lägre kostnader och bättre effekt).

Enligt TLV:s analys uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 233 900 kronor. Om indirekta kostnader inkluderas utgör Intellis en dominant behandlingsstrategi jämfört med CMM.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 6.1 och företagets känslighets- och scenarioanalyser finns i stycke 6.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 6.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 6.2.3.

6.1 Företagets grundscenario

6.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan presenteras de viktigaste antagandena i företagets grundscenario.

- Behandling och uppföljning av patienter sker inom öppenvård
- Behandlingseffekt för optimal smärtlindring vid sex månader är 55,8 % och 9,1 % för C-SCS+CMM- respektive CMM-armen
- 92,3 % av patienter som provstimuleras fortsätter till full implantation
- Risk för behandlingsavbrott på grund av otillräcklig effekt inom sex månader är 10 % inom sex månader respektive 0,95 % efter sex månader
- Inga förflyttningar sker mellan optimalt och suboptimalt smärtlindringstillstånd
- Komplikationsrisk i SCS+CMM-armen är 47,6 % och 3,2 % vid sex respektive efter sex månader. Inga komplikationer antas i CMM-armen
- Risk för revisionskirurgi är 3,3 % per år
- Ingen förhöjd mortalitetsrisk antas för patienter med smärta
- Livskvalitetsvikter enligt Taylor et al. [26]
- Batteriet har en produktivslängd på nio år
- Patienter stimuleras med 1,5 elektroder
- 60 % av patienter provstimuleras med permanenta elektroder
- Resursutnyttjande i respektive armar har baserats på Kumar-studien [11]
- Kostnaden för vårdbesök för massage, kiropraktik, akupressur och osteopati inkluderas.
- Tidshorisont på 15 år
- Alla kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent

6.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget uppskattar totalt antal vunna QALYs till 1,09 samt en kostnadsbesparing på cirka 276 000 kronor vid användning av Intellis i tillägg till CMM jämfört med enbart CMM, se Tabell 14. Enligt företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till 37 500 kronor. Om indirekta kostnader inkluderas utgör Intellis en dominant behandlingsstrategi jämfört med CMM (lägre kostnader och bättre effekt).

Resultaten drivs i hög grad av minskade sjukvårdskostnader och minskningen i sjukfrånvaro (indirekta kostnader) för CMM samt förbättring av livskvalitet.

Tabell 14 Resultat i företagets grundscenario

| | Intellis+CMM | CMM | Skillnad (ökning/ minskning) |
|--|--------------|--------------|------------------------------|
| Interventionskostnader | 355 047 kr | 0 kr | 355 047 kr |
| Sjukvårdskostnader | 253 612 kr | 562 377 kr | 308 765 kr |
| Läkemedelskostnader | 24 009 kr | 29 249 kr | 5 240 kr |
| Indirekta kostnader | 2 227 756 kr | 2 544 948 kr | -317 192 kr |
| Kostnader, totalt | 2 860 424 kr | 3 136 574 kr | -276 150 kr |
| Kostnader exkl. indirekta kostnader, totalt | 632 668 kr | 591 626 kr | 41 042 kr |
| Levnadsår (odiskonterade) | 14,46 | 14,46 | 0 |
| QALY | 4,64 | 3,54 | 1,09 |
| Kostnad per vunnet QALY | | | Dominant |
| Kostnad per vunnet QALY (exkl. indirekta kostnader) | | | 37 486 kr |

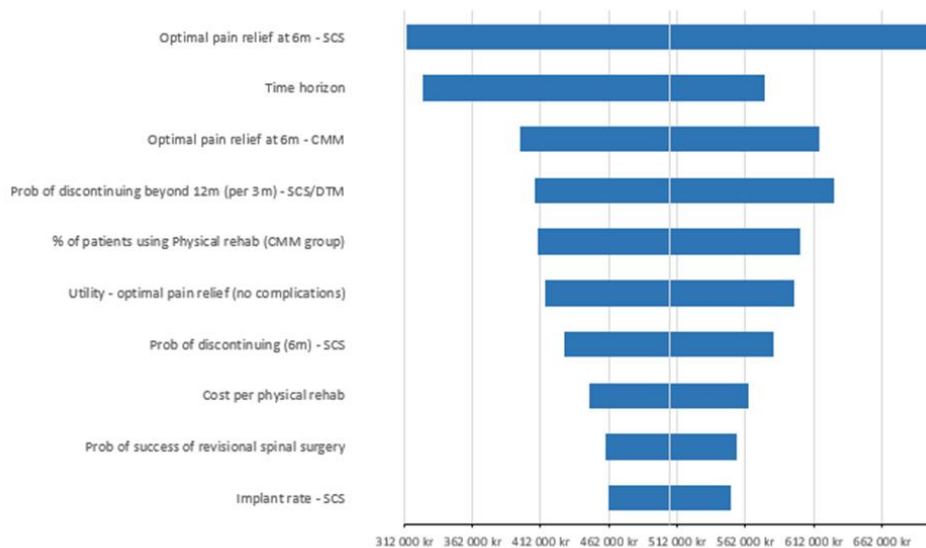
6.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört deterministiska känslighetsanalyser där en parameter i taget varieras. Dessa redovisas i Tabell 15. Den parameter som har störst påverkan på resultatet enligt företaget är parametern optimal smärtlindring justerad från 50 procent till 80 procent. Denna analys innebär att kostnaden per vunnet QALY ökar till cirka 136 700 kronor.

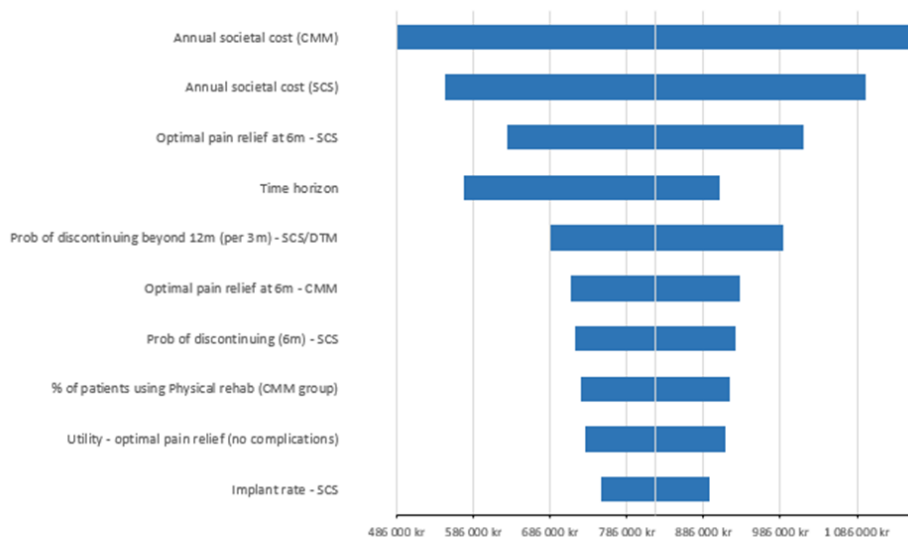
Tabell 15 Företagets känslighetsanalyser

| Scenario (grundantagande inom parentes) | | Kostnad/QALY |
|---|----------------------------------|------------------|
| Företagets grundscenario (exkl. indirekta kostnader) | | 37 486 kr |
| Lyckad provstimulering (92,3 %) | 82,7 % | 44 649 kr |
| Optimal smärtlindring: Minskning med ≥ 80 % i VAS skala (50 %) | 80 % | 136 732 kr |
| Diskonteringsränta (3 %) | 0 % | Dominant |
| | 5 % | 63 823 kr |
| | 3 % kostnader, 0 % hälsoeffekter | 31 371 kr |
| Företagets grundscenario (inkl. indirekta kostnader) | | Dominant |
| Lyckad provstimulering (92,3 %) | 82,7 % | Dominant |
| Optimal smärtlindring: Minskning med ≥ 80 % i VAS skala (50 %) | 80 % | Dominant |
| Diskonteringsränta (3 %) | 0 % | Dominant |
| | 5 % | Dominant |
| | 3 % kostnader, 0 % hälsoeffekter | Dominant |

Företaget har även kommit in med tornadodiagram för att illustrera vilka parametrar som har störst påverkan på resultatet. Dessa redovisas i Figur 4 och Figur 5. Enligt företaget är de viktigaste drivande faktorerna för resultatet den kliniska effekten det vill säga sannolikheten för optimal smärtlindring, risken för behandlingsavbrott efter sex månader på grund av otillräcklig effekt samt antalet patienter i CMM-armen som behandlas med fysioterapi.



Figur 4 Företagets deterministiska känslighetsanalys (exkl. indirekta kostnader)



Figur 5 Företagets deterministiska känslighetsanalys (inkl. indirekta kostnader)

6.2 TLV:s grundscenario

6.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

De viktigaste antagandena i TLV:s grundscenario som skiljer sig mot företagets grundscenario är följande:

- 82,7 % av de patienter som provstimuleras fortsätter till full implantation
- Behandlingseffekten för optimal smärtlindring vid sex månader är 46,2 % och 8,3 % för C-SCS+CMM- respektive CMM-armen
- Risk för behandlingsavbrott pga. otillräcklig effekt inom sex månader är 7,7 %
- Risk för revisionskirurgi är 1,98 % per år
- Kostnaden för provstimulering är 30 813 kronor
- Kostnaden för borttagande av elektroder är 19 091 kronor

- Kostnaden för vårdbesök för massage, kiropraktik, akupressur och osteopati borttagen
- Antalet besök hos fysioterapeut i CMM-armen vid sex månader är 8,2 [37]

6.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

I det scenario som TLV använder som utgångspunkt för sina känslighetsanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 233 900 kronor. Om indirekta kostnader inkluderas utgör Intellis en dominant behandlingsstrategi jämfört med CMM (lägre kostnader och bättre effekt), se Tabell 16.

Resultaten drivs i hög grad av minskade sjukvårdskostnader och minskningen i sjukfrånvaron (indirekta kostnader) för CMM samt förbättring i livskvalitet för Intellis.

Tabell 16. Resultatet i TLV:s grundscenario

| | Intellis+CMM | CMM | Skillnad (ökning/ minskning) |
|--|--------------|--------------|------------------------------|
| Interventionskostnader | 335 550 kr | 0 kr | 335 550 kr |
| Sjukvårdskostnader | 184 603 kr | 320 612 kr | -136 009 kr |
| Läkemedelskostnader | 24 435 kr | 29 249 kr | -4 814 kr |
| Indirekta kostnader | 2 253 943 kr | 2 544 948 kr | -291 005 kr |
| Kostnader, totalt | 2 798 531 kr | 2 894 809 kr | -96 278 kr |
| Kostnader exkl. indirekta kostnader, totalt | 544 588 kr | 349 862 kr | 194 726 kr |
| Levnadsår (odiskonterade) | 11,76 | 11,76 | 0,00 |
| QALY | 4,29 | 3,46 | 0,83 |
| Kostnad per vunnet QALY | | | Dominant |
| Kostnad per vunnet QALY (exkl. indirekta kostnader) | | | 233 878 kr |

6.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Resultatet i TLV:s känslighetsanalyser redovisas i Tabell 17.

Tabell 17. TLV: s känslighetsanalyser

| Känslighetsanalyser (grundantagandet inom parantes) | | +/- Kostnader | +/- QALYs | Kostnad/QALY |
|--|-------|---------------|-----------|-------------------|
| TLV: s grundscenario | | 194 762 kr | 0,83 | 233 878 kr |
| Ålder (49 år) | 55 år | 195 786 kr | 0,81 | 240 773 kr |
| | 65 år | 199 672 kr | 0,74 | 269 155 kr |
| | 75 år | 206 911 kr | 0,58 | 354 825 kr |
| Andel kvinnor (57 %) | 50 % | 194 773 kr | 0,83 | 234 146 kr |
| | 75 % | 194 605 kr | 0,84 | 233 192 kr |
| Tidshorisont (15 år) | 3 år | 229 631 kr | 0,25 | 903 915 kr |
| | 5 år | 202 906 kr | 0,39 | 511 566 kr |
| | 10 år | 230 234 kr | 0,66 | 347 240 kr |
| Tröskelvärde för optimal smärtlindring (50 %) | 80 % | 194 541 kr | 0,31 | 638 713 kr |
| Batterilivslängd (9 år) | 3 år | 479 649 kr | 0,83 | 576 089 kr |
| | 5 år | 295 429 kr | 0,83 | 354 829 kr |
| | 7 år | 261 237 kr | 0,83 | 313 762 kr |
| Andel patienter som klarar provstimulering (82,7 %) | 66 % | 172 122 kr | 0,67 | 259 014 kr |
| | 75 % | 184 310 kr | 0,76 | 244 072 kr |
| Andel patienter som flyttar sig från optimal till suboptimal smärtlindring >6 månader (per 3m) (0 %) | 1 % | 194 571 kr | 0,70 | 277 043 kr |
| | 2 % | 194 461 kr | 0,61 | 319 882 kr |
| | 5 % | 194 269 kr | 0,45 | 436 427 kr |
| | 7 % | 194 197 kr | 0,39 | 500 414 kr |
| | 10% | 194 128 kr | 0,34 | 577 424 kr |

| | | | | |
|--|--|------------|-------|-------------------|
| Sannolikhet för behandlingsavbrott >6 månader (per 3m) (0,95 %) | 1,5 % | 202 097 kr | 0,73 | 277 393 kr |
| | 3 % | 216 467 kr | 0,53 | 412 115 kr |
| | 5 % | 228 763 kr | 0,37 | 623 282 kr |
| | 7 % | 237 542 kr | 0,28 | 862 332 kr |
| Livskvalitetsvikter från Taylor et al. (2005) | Optimal smärtlindring 0,83 och 0,78 Suboptimal smärtlindring 0,59 | 194 726 kr | 0,55 | 352 104 kr |
| Livskvalitetsvikter från Jonsson et al.(2020) | Utebliven smärtlindring 0,2 | 194 726 kr | 0,84 | 233 015 kr |
| Andel patienter som behandlas med fysioterapi i CMM-armen (44 %) | 20% | 232 861 kr | 0,83 | 279 680 kr |
| | 75% | 145 469 kr | 0,83 | 174 718 kr |
| Antal besök hos fysioterapeuter i CMM-armen per 6 m (8,2) | 5 | 222 010 kr | 0,83 | 266 647 kr |
| | 10 | 179 380 kr | 0,83 | 215 446 kr |
| | 15 | 136 750 kr | 0,83 | 164 245 kr |
| Omprogrammeringsbesök (2) | 3 | 201 052 kr | 0,83 | 241 476 kr |
| | 5 | 214 231 kr | 0,83 | 257 305 kr |
| | 6 | 220 821 kr | 0,83 | 265 220 kr |
| Kostnad för provstimulering (30 813 kr) | 79 555 kr* | 243 468 kr | 0,83 | 292 421 kr |
| Kostnad för besök hos fysioterapeut (1 563 kronor) | 727 kr | 227 130 kr | 0,83 | 272 798 kr |
| Diskontering, kostnader (3%) och effekter (3%) | Kostnader 0 %, effekter 0 % | 185 937 kr | 0,997 | 186 450 kr |
| | Kostnader 5 %, effekter 5 % | 199 304 kr | 0,75 | 267 046 kr |
| | Kostnader 3 %, effekter 0 % | 194 726 kr | 0,997 | 195 264 kr |

* Socialstyrelsen Prospektiva sjukhusvikter NordDRG 2022 DRG A200

De parametrar som främst driver resultatet i TLV:s analyser är sannolikheten för förflyttning av patienter från optimalt till suboptimalt smärtlindringstillstånd och parametern behandlingsavbrott på grund av otillräcklig smärtlindring. Vidare har batterilivslängden, livskvalitetsvikterna, antal besök hos fysioterapeut i CMM-armen, och kostnaden för provstimulering stor påverkan på resultaten.

I TLV:s scenario som används som utgångspunkt för TLV:s känslighetsanalyser uppgår kostnaden per vunnet QALY till 233 900 kronor under förutsättning att inga patienter i SCS+CMM-armen flyttar sig från optimal till suboptimal smärtlindring och att färre än 1 procent av patienterna (per tre månader) avbryter SCS-behandling på grund av otillräcklig smärtlindring. TLV har även utfört fyra flervägsanalyser för att visa hur resultatet påverkas av behandlingseffekten i samband med batterilivslängden. Resultaten redovisas i Tabell 18 – 21.

Tabell 18. Flervägsanalys med utgångspunkt andel patienter som når optimal smärtlindring vid 6 månader i samband med batterilivslängd av Intellis (Kostnad per vunnet QALY)

| Batterilivslängd (år) | Optimal smärtlindring vid sex månader – SCS (% patienter) | | | | |
|-----------------------|---|--------------|------------|------------|------------|
| | 10% | 30% | 50% | 60% | 70% |
| 3 | CMM dominant | 1 073 648 kr | 518 840 kr | 412 309 kr | 342 073 kr |
| 5 | CMM dominant | 661 289 kr | 319 568 kr | 253 952 kr | 210 692 kr |
| 7 | CMM dominant | 584 754 kr | 282 582 kr | 224 561 kr | 186 308 kr |
| 10 | CMM dominant | 423 005 kr | 204 417 kr | 162 445 kr | 134 773 kr |

Tabell 19. Flervägsanalys med utgångspunkt behandlingsavbrott på grund av otillräcklig smärtlindring vid 6 månader i samband med batterilivslängd av Intellis (Kostnad per vunnet QALY)

| Batterilivslängd (år) | Behandlingsavbrott på grund av otillräcklig smärtlindring (% patienter) | | | | | |
|-----------------------|---|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 1,0% | 3,0% | 5,0% | 9,0% | 10,0% | 15% |
| 3 | 551 072 kr | 558 166 kr | 565 575 kr | 581 434 kr | 585 632 kr | 608 209 kr |
| 5 | 330 735 kr | 337 567 kr | 344 703 kr | 359 977 kr | 364 021 kr | 385 764 kr |

| | | | | | | |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 7 | 289 840 kr | 296 623 kr | 303 709 kr | 318 874 kr | 322 889 kr | 344 478 kr |
| 10 | 203 412 kr | 210 092 kr | 217 071 kr | 232 006 kr | 235 961 kr | 257 223 kr |

Tabell 20. Flervägsanalys med utgångspunkt förflyttning av patienter från optimal till suboptimal smärtlindring i samband med batterilivslängd av Intellis (Kostnad per vunnet QALY)

| Batterilivslängd (år) | % patienter som flyttar sig från optimal till suboptimal smärtlindring >6 månader | | | | | |
|-----------------------|---|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1,0% | 3,0% | 5,0% | 7,0% | 9,0% | 10,0% |
| 3 | 683 094 kr | 891 722 kr | 1 078 292 kr | 1 237 001 kr | 1 369 899 kr | 1 428 044 kr |
| 5 | 420 549 kr | 548 693 kr | 663 292 kr | 760 775 kr | 842 399 kr | 878 109 kr |
| 7 | 371 879 kr | 485 137 kr | 586 377 kr | 672 474 kr | 744 556 kr | 776 089 kr |
| 10 | 268 858 kr | 350 499 kr | 423 484 kr | 485 554 kr | 537 521 kr | 560 256 kr |

*per tre månader

Tabell 21. Flervägsanalys med utgångspunkt behandlingsavbrott på grund av otillräcklig smärtlindring efter 6 månader i samband med batterilivslängd av Intellis (Kostnad per vunnet QALY)

| Batterilivslängd (år) | Behandlingsavbrott på grund av otillräcklig smärtlindring (% patienter)* | | | | | |
|-----------------------|--|------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1,0% | 3,0% | 5,0% | 7,0% | 9,0% | 10,0% |
| 3 | 580 054 kr | 759 554 kr | 962 347 kr | 1 181 660 kr | 1 412 988 kr | 1 532 413 kr |
| 5 | 358 738 kr | 537 706 kr | 743 757 kr | 970 210 kr | 1 212 240 kr | 1 338 172 kr |
| 7 | 316 861 kr | 471 543 kr | 669 130 kr | 897 636 kr | 1 147 415 kr | 1 278 264 kr |
| 10 | 230 524 kr | 401 444 kr | 612 497 kr | 853 476 kr | 1 114 663 kr | 1 250 608 kr |

*per tre månader

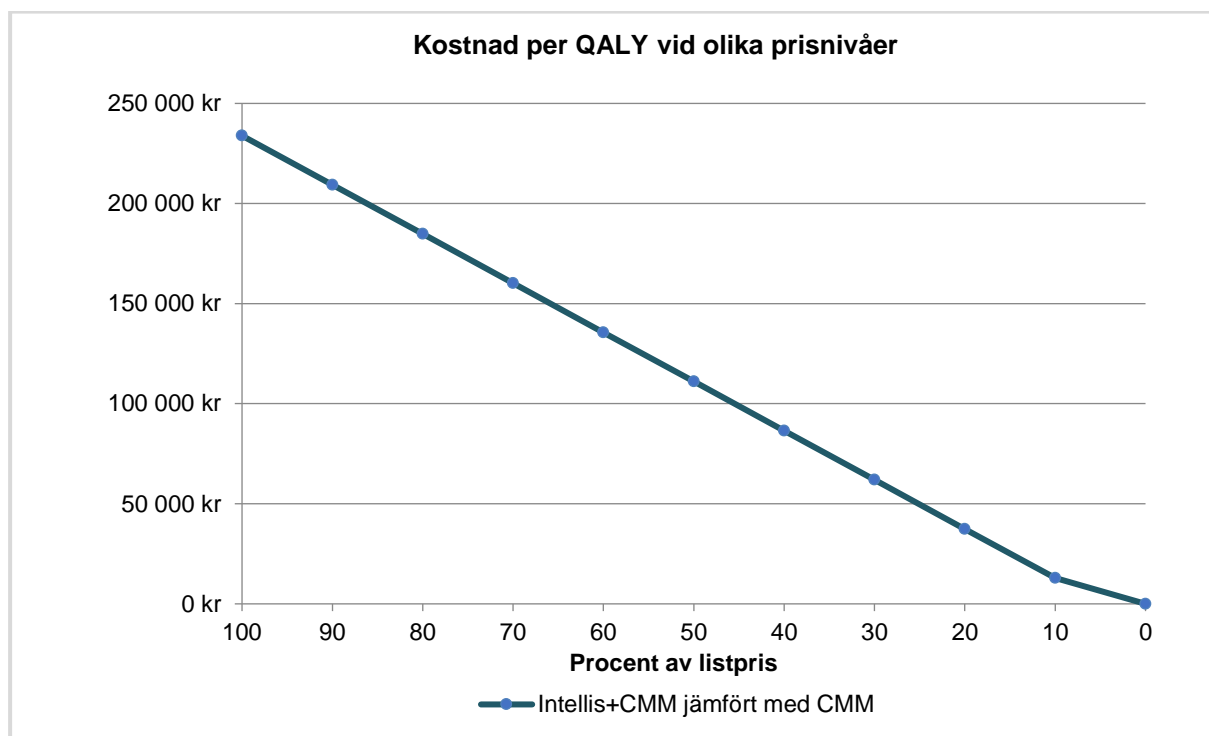
Förutom behandlingseffekten, är de enskilt viktigaste parametrarna som har störst påverkan på resultatet företagets hälsoekonomiska analys antalet besök hos fysioterapeut i CMM-armen. I modellen antas att 44 procent av patienterna får fysioterapi med 32 besök per patient under en sexmånadersperiod. TLV har genomfört en flervägsanalys för att visa hur resultatet påverkas av andelen patienter och antalet besök hos fysioterapeuter. Denna analys presenteras i Tabell 22. Kostnaden per vunnet QALY varierar mellan 56 024 kronor och 306 212 kronor. När 50 procent av patienter behandlas med 20 besök (eller fler) utgör SCS en dominant behandlingsstrategi. Om indirekta kostnader inkluderas utgör SCS en dominant behandlingsstrategi.

Tabell 22. Flervägsanalys med utgångspunkt för antal besök hos fysioterapeut i CMM-armen (Kostnad per vunnet QALY)

| Antalet besök per patient (6 månader) | % patienter som behandlas med fysioterapi | | | | |
|---------------------------------------|---|------------|------------|------------|------------|
| | 10% | 25% | 50% | 75% | 100% |
| 5 | 306 212 kr | 288 757 kr | 259 665 kr | 230 574 kr | 201 482 kr |
| 10 | 294 575 kr | 259 665 kr | 201 482 kr | 143 299 kr | 85 116 kr |
| 15 | 282 939 kr | 230 574 kr | 143 299 kr | 56 024 kr | Dominant |
| 20 | 271 302 kr | 201 482 kr | Dominant | Dominant | Dominant |
| 25 | 259 665 kr | 172 390 kr | Dominant | Dominant | Dominant |

6.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer redovisas i Figur 6.



Figur 6. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Om Intellis skulle tillhandahållas helt utan kostnad blir behandlingen dominant. Det skulle innebära besparingar cirka 10 000 kronor jämfört med CMM trots att övriga vårdkostnader finns kvar även när produkten i sig inte kostar något.

6.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV har identifierat flera osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen och har justerat flera antaganden vilket minskar dessa osäkerheter. Till skillnad från företaget bedömer TLV att antalet patienter som når minst 50 procent smärtlindring under provstimuleringsfasen är den relevanta populationen för full implantation, och att skattningen av behandlingseffekten såväl som risken för behandlingsavbrott vid sex månader bör baseras på ITT-populationen från den underliggande kliniska studien. Trots att TLV justerar flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen, kvarstår osäkerheter.

I TLV:s scenario som TLV använder som utgångspunkt för känslighetsanalyserna uppgår kostnaden per vunnet QALY till 233 900 kronor i det scenario. Detta under förutsättning att inga patienter flyttar sig från optimal till suboptimal smärtlindring i SCS+CMM-armen under modellens tidshorisont, och att färre än 1 procent av patienterna (per tre månader) avbryter behandling efter sex månader på grund av otillräcklig smärtlindring. En viktig förutsättning i analysen är en batterilivslängd på nio år. TLV har därför utfört känslighetsanalyser som visar vilka parametrar som har störst påverkan på resultatet. När TLV justerar antaganden för behandlingseffekt och behandlingsavbrott i sina känslighetsanalyser ökar kostanden per vunnet QALY till 638 700 kronor respektive 862 300 kronor. TLV har även utfört flervägsanalyser för att utreda osäkerheten kring avtagandet av behandlingseffekt i samband med variation i batterilivslängd.

Förutom avtagandet av behandlingseffekt och batterilivslängden, har antaganden om andelen patienter och antalet besök hos en fysioterapeut i CMM-armen störst påverkan på resultatet. TLV bedömer att företagens antaganden om antal besök hos en fysioterapeut och övriga

vårdbesök i CMM-armen är förenade med stora osäkerheter. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier och information från kvalitetsregister kring behandlingseffekten och resursutnyttjandet inom svensk sjukvård för respektive behandlingsarm, och den i utredningen specificerade patientpopulationen.

Osäkerheterna som är förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet QALY i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara mycket höga.

6.3 Budgetpåverkan

Företaget anger att [-----] patienter med ihållande smärta i rygg och ben efter ländryggsoperation (misslyckad ryggkirurgi) och komplext regionalt smärtsyndrom kan bli aktuella för SCS-behandling per år. Vidare nämner företaget att enligt försäljningsstatistik består marknaden av [-----] laddningsbara och [-----] icke-laddningsbara stimulatorer. Företaget antar att [----] nya patienter kommer att behandlas med Intellis per år vilket motsvarar en årlig kostnad om [-----] kronor. Enligt företaget innebär införandet av Intellis en extra kostnad om [-----] per år jämfört med CMM.

TLV:s diskussion

Enligt SKR:s KPP-databas ökade antalet patienter som behandlades med ryggmärgsstimulering inom slutenvård – såväl öppenvård (DRG-koder A20O, A22N) från 962 patienter år 2020 till 1 172 patienter år 2022, det vill säga en ökning med 22 procent. Den redovisade statistiken omfattar implantation såväl som byte av icke-laddningsbara och laddningsbara system. Mot denna bakgrund anser TLV att patienter kan byta från icke-laddningsbara till laddningsbara stimulatorer, en aspekt som inte har inkluderats i företagets analys.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den potentiella patientpopulationen som kommer att vara aktuell för behandling med Intellis är förknippad med osäkerhet. Mot bakgrund av att [-----] patienter uppfyller inklusionskriterierna för behandlingen och att patienter kan byta från icke-laddningsbara till laddningsbara system, bedömer TLV att företagets uppskattning av antalet patienter som är aktuella för behandling med Intellis är underskattad.

TLV bedömer att Intellis antas ta andelar av befintlig marknad.

6.4 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY för Intellis till 233 900 kronor i det scenario som används som utgångspunkt för TLV:s känslighetsanalyser. Detta under förutsättning att inga patienter flyttar sig från optimal till suboptimal smärtlindring i SCS+CMM-armen under modellens tidshorisont, och att färre än 1 procent av patienterna (per tre månader) avbryter behandling efter sex månader på grund av otillräcklig smärtlindring. En viktig förutsättning i analysen är en livslängd på nio år för systemets batteri.

TLV:s grundscenario baseras på vuxna patienter med kronisk rygg- och bensmärta efter misslyckad ryggkirurgi som behandlas med ryggmärgsstimulering i tillägg till konventionell medicinsk behandling jämfört med konventionell medicinsk behandling.

TLV har identifierat flera osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen och justerar därför flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen vilket minskar dessa osäkerheter.

TLV bedömer, till skillnad från företaget, att antalet patienter som når minst 50 procent smärtlindring under provstimuleringsfasen är den relevanta populationen för full implantation, och att skattningen av behandlingseffekten bör baseras på ITT-populationen från den underliggande kliniska studien. Trots att TLV justerar flera antaganden i den hälsoekonomiska analysen, kvarstår osäkerheter.

Förutom avtagandet av behandlingseffekt och batterilivslängden, har antaganden om andelen patienter och antalet besök hos fysioterapeut i CMM-armen den största påverkan på resultateten. TLV bedömer att företagets antaganden om resursutnyttjande av fysioterapi och övriga vårdbesök i CMM-armen är förenade med stora osäkerheter. Detta eftersom det saknas långsiktiga uppföljningsstudier och information från kvalitetsregister kring behandlingseffekten och resursutnyttjande inom svensk sjukvård för respektive behandlingsarmarna och för den specificerade patientpopulationen.

Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet QALY i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara mycket höga.

7 Referenser

- [1] Nationellt programområde nervsystemets sjukdomar, "Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp: Smärta – långvarig, hos vuxna," *Nationellt kliniskt kunskapsstöd*, 2022. [Online]. Available: <https://vardgivare.skane.se/contentassets/325b87abadc64c03b18513a192369coe/personcentrerat-och-sammanhållet-vardforlopp-smarta---langvarig-hos-vuxna.pdf>.
- [2] SBU, "Multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta: en systematisk översikt och utvärdering av effekter på hälsa och hälsoekonomiska aspekter," *Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)*, 2021. [Online]. Available: <https://www.sbu.se/341>.
- [3] SBU, "Metoder för behandling av långvarig smärta - En systematisk litteraturoversikt," *Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU)*, no. mars 2023, 2006. [Online]. Available: <https://www.fysioterapeuterna.se/globalassets/ sektioner/smartsektionen/bilder/metoder-for-behandling-av-langvarig-smarta-2006.pdf>.
- [4] Nationellt programområde nervsystemets sjukdomar, "Kliniska kunskapsstöd: Smärta, långvarig," *Nationellt kliniskt kunskapsstöd*, 2019. [Online]. Available: https://www.nationelltkliniskt kunskapsstod.se/Stockholm/kunskapsstod/kliniskakunskapsstod/?uuid=of842711-8345-4042-8aa5-cb841e23b3ac&selectionCode=profession_primarvard.
- [5] B. Linderoth, G. Lind, G. Schechtmann, and J. Winter, "Invasiv stimulering vid neuropatisk smärta," *Läkartidningen*, vol. 105, no. 39, 2008. [Online]. Available: https://lakartidningen.se/wp-content/uploads/OldWebArticlePdf/1/10348/LKTo839s2694_2699.pdf.
- [6] D. Westerling. "Smärta, ryggmärgsstimulering." <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/smarta/smarta-ryggmargsstimulering/> (accessed september 2023).
- [7] E. Söreskog *et al.*, "Impact of spinal cord stimulation on sick leave and disability pension in patients with chronic neuropathic pain: a real-world evidence study in Sweden," (in eng), *Pain*, vol. 164, no. 3, pp. 666-673, Mar 1 2023, doi: 10.1097/j.pain.0000000000002756.
- [8] B. Lundeland, M. Toennis, M. Züchner, L. Janerås, A. Stubhaug, and P. Hansson, "Spinal cord stimulation for the treatment of peripheral neuropathic pain," (in eng nor), *Tidsskr Nor Laegeforen*, vol. 141, no. 9, Jun 8 2021, doi: 10.4045/tidsskr.20.1010. Ryggmärgsstimulering mot perifere nevropatiske smerter.
- [9] S. Eldabe, E. Buchser, and R. V. Duarte, "Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature," (in eng), *Pain Med*, vol. 17, no. 2, pp. 325-36, Feb 2016, doi: 10.1093/pm/pnv025.
- [10] M. J. Desai *et al.*, "The rate of magnetic resonance imaging in patients with spinal cord stimulation," (in eng), *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 40, no. 9, pp. E531-7, May 1 2015, doi: 10.1097/brs.0000000000000805.
- [11] K. Kumar *et al.*, "Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome," (in eng), *Pain*, vol. 132, no. 1-2, pp. 179-88, Nov 2007, doi: 10.1016/j.pain.2007.07.028.
- [12] M. Fishman *et al.*, "Twelve-Month results from multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial comparing differential target multiplexed spinal cord stimulation and traditional spinal cord stimulation in subjects with chronic intractable back pain and leg pain," (in eng), *Pain Pract*, vol. 21, no. 8, pp. 912-923, Nov 2021, doi: 10.1111/papr.13066.
- [13] N. E. O'Connell *et al.*, "Implanted spinal neuromodulation interventions for chronic pain in adults," (in eng), *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 12, no. 12, p. Cd013756, Dec 2 2021, doi: 10.1002/14651858.CD013756.pub2.

- [14] A. C. Traeger, S. E. Gilbert, I. A. Harris, and C. G. Maher, "Spinal cord stimulation for low back pain," (in eng), *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 3, no. 3, p. Cd014789, Mar 7 2023, doi: 10.1002/14651858.CD014789.pub2.
- [15] P. Rigoard *et al.*, "Multicolumn spinal cord stimulation lead implantation using an optic transligamentar minimally invasive technique," *Neurosurgery*, vol. 73, no. 3, pp. 550-3, Sep 2013, doi: 10.1227/NEU.0000000000000008.
- [16] NICE, "Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin," in "Technology appraisal guidance," 2008. [Online].
- [17] NICE, "Differential target multiplexed spinal cord stimulation for chronic lower back and leg pain," in "Medtech innovation briefing," 2022. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/advice/mib305>
- [18] J. P. Van Buyten *et al.*, "Therapy-Related Explants After Spinal Cord Stimulation: Results of an International Retrospective Chart Review Study," (in eng), *Neuromodulation*, vol. 20, no. 7, pp. 642-649, Oct 2017, doi: 10.1111/ner.12642.
- [19] S. Inoue, M. Kamiya, M. Nishihara, Y. P. Arai, T. Ikemoto, and T. Ushida, "Prevalence, characteristics, and burden of failed back surgery syndrome: the influence of various residual symptoms on patient satisfaction and quality of life as assessed by a nationwide Internet survey in Japan," *J Pain Res*, vol. 10, pp. 811-823, 2017, doi: 10.2147/JPR.S129295.
- [20] C. H. Kim *et al.*, "Reoperation rate after surgery for lumbar spinal stenosis without spondylolisthesis: a nationwide cohort study," (in eng), *Spine J*, vol. 13, no. 10, pp. 1230-7, Oct 2013, doi: 10.1016/j.spinee.2013.06.069.
- [21] A. D. Malter, B. McNeney, J. D. Loeser, and R. A. Deyo, "5-year reoperation rates after different types of lumbar spine surgery," (in eng), *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 23, no. 7, pp. 814-20, Apr 1 1998, doi: 10.1097/00007632-199804010-00015.
- [22] B. I. Martin *et al.*, "Repeat surgery after lumbar decompression for herniated disc: the quality implications of hospital and surgeon variation," *Spine J*, vol. 12, no. 2, pp. 89-97, Feb 2012, doi: 10.1016/j.spinee.2011.11.010.
- [23] R. B. North, D. H. Kidd, F. Farrokhi, and S. A. Piantadosi, "Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial," *Neurosurgery*, vol. 56, no. 1, pp. 98-106; discussion 106-7, 2005, doi: 10.1227/01.neu.0000144839.65524.e0.
- [24] Medtronic Inc., "Product Performance Report: Summary of data from the Medtronic Post-Market Registry," ed, 2020.
- [25] K. A. Jansson, G. Nemeth, F. Granath, and P. Blomqvist, "Spinal stenosis re-operation rate in Sweden is 11% at 10 years--a national analysis of 9,664 operations," *Eur Spine J*, vol. 14, no. 7, pp. 659-63, Sep 2005, doi: 10.1007/s00586-004-0851-9.
- [26] R. S. Taylor, J. Ryan, R. O'Donnell, S. Eldabe, K. Kumar, and R. B. North, "The cost-effectiveness of spinal cord stimulation in the treatment of failed back surgery syndrome," (in eng), *Clin J Pain*, vol. 26, no. 6, pp. 463-9, Jul-Aug 2010, doi: 10.1097/AJP.0b013e3181daceec.
- [27] A. Manca *et al.*, "Quality of life, resource consumption and costs of spinal cord stimulation versus conventional medical management in neuropathic pain patients with failed back surgery syndrome (PROCESS trial)," (in eng), *Eur J Pain*, vol. 12, no. 8, pp. 1047-58, Nov 2008, doi: 10.1016/j.ejpain.2008.01.014.
- [28] E. Jonsson, A. Hansson-Hedblom, T. Kirketeig, P. Fritzell, O. Hagg, and F. Borgstrom, "Cost and Health Outcomes Patterns in Patients Treated With Spinal Cord Stimulation Following Spine Surgery-A Register-Based Study," *Neuromodulation*, vol. 23, no. 5, pp. 626-633, Jul 2020, doi: 10.1111/ner.13056.
- [29] R. J. Taylor and R. S. Taylor, "Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome: a decision-analytic model and cost-effectiveness analysis," (in eng), *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 21, no. 3, pp. 351-8, Summer 2005, doi: 10.1017/s0266462305050464.
- [30] Medtronic Inc., "Data on file - Average selling price for Intellis and related kit," ed, 2022.
- [31] Socialstyrelsen, "Viktlistor för NordDRG," 2022.

- [32] Medtronic Inc., "Information från Akademiska sjukhuset," ed, 2023.
- [33] Region Stockholm - Region Gotland. "Utomregional prislista år 2023 " <https://www.regionstockholm.se/globalassets/5.-politik/politiska-organ/samverkansnamnden-sthlm-gotland/prislistor-2023/bilaga-5-utomregional-prislista-ovrig-varld-2023.pdf> (accessed 09 september, 2023).
- [34] E. Aboagye, S. Lilje, C. Bengtsson, A. Peterson, U. Persson, and E. Skillgate, "Manual therapy versus advice to stay active for nonspecific back and/or neck pain: a cost-effectiveness analysis," *Chiropr Man Therap*, vol. 30, no. 1, p. 27, May 16 2022, doi: 10.1186/s12998-022-00431-7.
- [35] G. Olafsson, E. Jonsson, P. Fritzell, O. Hägg, and F. Borgström, "Cost of low back pain: results from a national register study in Sweden," (in eng), *Eur Spine J*, vol. 27, no. 11, pp. 2875-2881, Nov 2018, doi: 10.1007/s00586-018-5742-6.
- [36] Sydöstra sjukvårdsregionen, "Priser och ersättningar för Sydöstra sjukvårds regionen 2022," ed. Linköping: Sydöstra sjukvårdsregionen,, 2022.
- [37] M. Ekman, S. Jönköping, E. Hunsche, and L. Jönsson, "Burden of illness of chronic low back pain in Sweden: a cross-sectional, retrospective study in primary care setting," (in eng), *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 30, no. 15, pp. 1777-85, Aug 1 2005, doi: 10.1097/01.brs.0000171911.99348.90.
- [38] Region Dalarna, "Riktlinje Stimulator för smärtlindring TENS," ed. Region Dalarna: Region Dalarna, 2022.
- [39] Södra Regionvårdsnämnden, "Regionala priser och ersättningar för Södra Sjukvårdsregionen 2022," ed. Skåne: Södra Regionvårdsnämnden, 2021.