

Hälsoekonomisk bedömning av WaveWriter Alpha

Användningsområde

WaveWriter Alpha ryggmärgstimuleringsystem används bland annat som hjälpmedel för hantering av kronisk, svårbehandlad smärta.

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), Louise Lindström (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: Boston Scientific Nordic AB

Diarienummer: 3069/2022

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 eller upprepas 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 med en eller flera elektroder opereras under huden. Impulsgeneratorn programmeras individuellt utifrån patientens specifika behov och kan styras i viss mån med hjälp av en fjärrkontroll.
- Produkten WaveWriter Alpha är avsedd för användning inom ryggmärgsstimulering samt stimulering av perifera never i bålen som hjälpmedel vid hantering av långvarig och svårbehandlad smärta. 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 WaveWriter Alpha i tillägg till konventionell medicinsk behandling (CMM) är inget tillägg till CMM.
- Två kliniska studier om ryggmärgsstimulering med tidigare versioner av företagets produkt WaveWriter Alpha tyder på en signifikant förbättring i smärtlindring från innan behandling med ryggmärgsstimulering till två år efter inoperering av SCS-systemet. En äldre studie tyder på att traditionell ryggmärgsstimulering i tillägg till CMM har bättre effekt på smärtlindring jämfört med enbart CMM. Det saknas dock en direkt alternativt en justerad indirekt jämförelse mellan behandling med WaveWriter Alpha och CMM. TLV bedömer därför att den kliniska effekten för ryggmärgsstimulering med WaveWriter Alpha är förknippat med osäkerheter.
- I företagets grundscenarier uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 105 300 kronor för det laddningsbara systemet och cirka 136 700 kronor för det icke laddningsbara systemet. I företagets scenarioanalyser uppgår kostnaden per vunnet QALY till mellan 120 800 och 193 700 kronor.
- TLV kan konstatera att kostnaden per vunnet QALY i företagets analyser är relativt låg och att analysen inte påverkas i stor utsträckning av enskilda parametrar. Detta kan förklaras av att analysen i sig är robust, även om resultatet av analysen fortfarande bedöms vara mycket osäker.
- Mot bakgrund av osäkerheten kring relativ effekt har TLV inte tagit fram ett eget grundscenario för WaveWriter Alpha. TLV presenterar enbart känslighetsanalyser baserade på företagets grundscenarier.
- Kostnaden för produkten och vårdrelaterade kostnader som uppstår i samband med insättning/uttagning eller vid komplikationer är en betydande parameter i analysen.
- Resultaten drivs till stor del av den livskvalitetsförbättring som förknippas med optimal smärtlindring. Eftersom de livskvalitetsvikter som används är osäkra bidrar detta till osäkerheter i resultatet.
- TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är hög. Osäkerheten ligger främst i en avsaknad på klinisk evidens för det specifika sjukdomsområdet samt övrig evidens för att stödja antaganden som görs i analysen.

- TLV bedömer att det kan, på grund av avsaknad av evidens, vara nödvändigt att använda olika källor och göra flera antaganden än vanligt för att bygga upp en hälsoekonomisk modell. Detta innebär dock att resultatet av samtliga analyser, såväl grundscenario som scenarioanalyser, blir mycket osäkert och bör tolkas med försiktighet.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den 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 WaveWriter Alpha.....	9
3.1	Teknisk beskrivning	9
3.2	Avsedd användning.....	9
4	Klinisk effekt och patientnytta	11
4.1	Kliniska studier	11
4.2	Andra studier och utvärderingar	14
5	Hälsoekonomi	19
5.1	Effektmått	20
5.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	23
6	Resultat	27
6.1	Företagets grundscenario.....	27
6.2	TLV:s känslighetsanalyser	32
6.3	Budgetpåverkan.....	35
6.4	Samlad bedömning av resultaten	35
7	Referenser.....	37
	Bilagor.....	39
	Bilaga 1 – Företagets registerstudie för vårdresursförbrukning.....	39
	Bilaga 2 – Företagets samtliga känslighetsanalyser	40

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
IPG	Implantable pulse generator (implanterbar impulsgenerator)
ITT	Intention to treat (behandlingsavsikt)
KBT	Kognitiv beteendeterapi
KVÅ	Klassifikation av vårdåtgärder
MR	Magnetisk resonanstomografi
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)
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)
VRS	Verbal rating scale (verbal beskrivande 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 känsel förändringar, 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

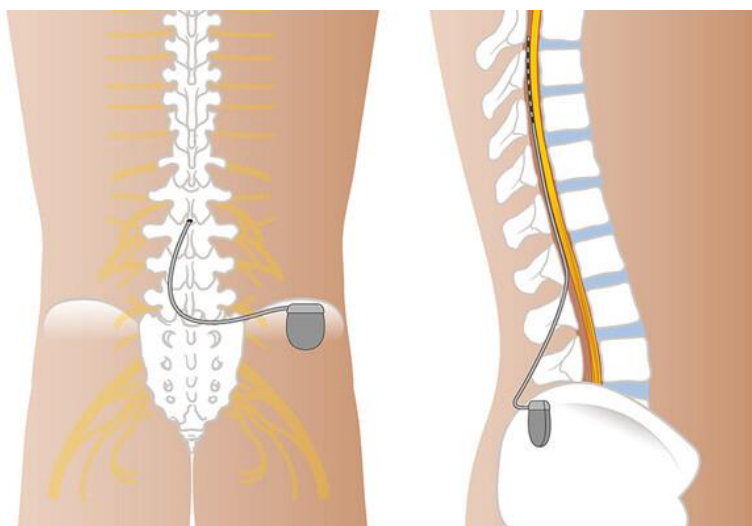
Elektrisk stimulering av nervsystemet för behandling av svåra smärttillstånd har varit i bruk sedan 1960-talet. Den vanligaste metoden i dag är elektrisk ryggmärgsstimulering (spinal cord stimulation, SCS) [5]. Ryggmärgsstimulering är en invasiv behandling som kommer ifråga när andra metoder inte ger 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. Elektroden placeras epiduralt i den del av ryggmärgen som ska stimuleras elektriskt, se Figur 1. Elektroden 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 WaveWriter Alpha SCS-systemet som tillägg till konventionell medicinsk behandling. Företaget anger att det relevanta jämförelsealternativet är inget tillägg till konventionell medicinsk behandling (CMM) enligt beskrivningen ovan (avsnitt 2.2) eftersom det inte finns en jämförbar terapi till SCS.

TLV:s diskussion

Syftet med TLV:s bedömningar inom denna produktgrupp är att utvärdera kostnadseffektiviteten av ryggmärgstimuleringsystem. 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 WaveWriter Alpha 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.

3 Den medicintekniska produkten WaveWriter Alpha

Produktens namn är WaveWriter Alpha. Företaget som tillhandahåller WaveWriter Alpha är Boston Scientific Nordic AB, härafter benämnt företaget.

3.1 Teknisk beskrivning

WaveWriter Alpha består av en multiprogrammerbar impulsgenerator, en eller flera elektroder samt en eller flera valfria förlängningskablar för att ansluta elektroderna till impulsgeneratoren. Med en fjärrkontroll kan patienten stänga av eller göra vissa justeringar av stimuleringen. Den implanterbara impulsgeneratoren (IPG) WaveWriter Alpha finns i olika varianter som skiljer sig åt beroende på om IPG är uppladdningsbar eller icke-uppladdningsbar samt hur många kontakter för elektroderna som stöds av IPG (16 eller 32). WaveWriter Alpha kan användas med alla kommersiellt godkända elektroder för ryggmärgsstimulering.

WaveWriter Alpha styrs av en fjärrkontroll och kan programmeras av en vårdpersonal genom den tillhörande mjukvaran. WaveWriter Alpha kan programmeras för att ge samtliga terapier som finns i systemets portfolio. Dessa terapier kan vara med eller utan parestesi (pirrande känsla) samt olika vågformer med frekvenser mellan 2 – 1 200 Hz. Terapierna kan kombineras och automatiseras på olika sätt för en individanpassad behandling. Eftersom smärtan kan förändras över tid kan en patient välja att byta mellan olika vågformer och program med eller utan parestesi för att hitta den mest effektiva behandlingen. WaveWriter Alpha är kompatibel med magnetisk resonanstomografi (MR) av hela kroppen, det vill säga den behöver inte tas bort inför en MR-undersökning.

Den uppladdningsbara versionen av WaveWriter Alpha kommer med en laddare som placeras på huden där IPG är lokaliserad. Livslängden för det uppladdningsbara batteriet ligger mellan 5 och 25 år beroende på inställningar och förutsättningar för stimuleringen. IPG behöver laddas i tidsintervaller mellan en gång i veckan och en gång i månaden. Ju äldre batteriet är desto kortare blir laddningsintervallet. Uppladdningsbar IPG föredras av vissa läkare eftersom den minskar antal byten av SCS systemet på grund av längre genomsnittlig batterilivslängd. Enligt företaget leder detta till lägre sjukhuskostnader samt minskad risk för infektion hos patienten [10].

Den icke-uppladdningsbara versionen av WaveWriter Alpha behöver ersättas med en ny IPG när batteriet tar slut och kan vara bra för patienter som är benägna att glömma att ladda sitt WaveWriter Alpha system, exempelvis personer med minnesproblem. Batterilivslängden beror på programmerade parametrar (till exempel vågform, antal använda elektroder eller antal stimuleringsområden), systemets impedans (elektriskt motstånd), antal timmar av stimulering per dag samt ändringar som patienten gör till programmerade parametrar. Vid låg förbrukning håller batteriet i max tio år.

3.2 Avsedd användning

3.2.1 CE-märkning

WaveWriter Alpha är CE-märkt enligt direktiv 90/385/EEC om aktiva medicintekniska produkter för implantation (AIMDD), bilaga 2 (4). Ursprunglig registrering var i maj 2020. WaveWriter Alpha klassificeras som en medicinteknisk produkt i klass III.

3.2.2 Indikationer enligt företaget

WaveWriter Alpha är avsedd för användning inom:

- Stimulering av ryggmärgen som hjälpmedel vid hantering av långvarig och svårbehandlad smärta.
- Stimulering av perifera nerver i bålen som hjälpmedel vid hantering av långvarig och svårbehandlad smärta.

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

3.2.3 Kontraindikationer enligt företaget

Patienter som inte kan manövrera/sköta systemet, inte har klarat provstimuleringen, inte kan opereras eller är gravida får inte använda ett permanent WaveWriter Alpha system för ryggmärgsstimulering.

3.2.4 Komplikationer enligt företaget

Komplikationer i samband med inoperering av WaveWriter Alpha kan vara: kortvarig smärta där systemet implanterades, infektioner, läckage av cerebrospinalvätska, och mindre vanligt, epiduralblödning, serom (onormal ansamling av serös vätska), hematom (lokaliserad blodutgjutning) eller förlamning.

4 Klinisk effekt och patientnytta

Företagets SCS-system har utvärderats i flera studier. Nedan återges endast dem som företaget lyfter som mest centrala. Utöver dessa studier återges kortfattat en placebo-kontrollerad studie samt tre rapporter från Cochrane Database of Systematic Reviews och National Institute for Health and Care Excellence (NICE) om ryggmärgsstimulering.

4.1 Kliniska studier

LUMINA-studien

Tabell 1 Sammanfattning av LUMINA-studien

Veizi et al., 2017 [11]	Design	Observationsstudie med retrospektiv analys av en matchad kontrollgrupp
	Hypotes	SCS med 3D <i>neural targeting</i> leder till bättre utfall på lång sikt vid behandling av rygg- och bensmärta jämfört med traditionell SCS
	Population	Patienter (18 år och äldre) med kronisk, refraktär (långvarig, svårbehandlad) smärta i ländryggen och/eller benen
	Intervention	Precision Spectra SCS-system med 3D neural targeting (Illumina 3D programmeringsalgoritm) (n=213)
	Kontroll	Precision SCS-system med traditionell SCS (n=213)
	Relevanta utfallsmått	<ul style="list-style-type: none">Smärtintensitet på subjektiv smärtskala (NRS)Responder rate (≥50% smärtlindring från baslinjen i NRS score)

I denna multicenterstudie jämfördes behandlingsresultat hos 213 patienter som fick behandling med 3D *neural targeting*-algoritm-baserad SCS (intervention) i en prospektiv observationsstudie med matchade historiska kontroller från samma kliniker som fått behandling med traditionell SCS. Patienterna interventionsarmen matchades kontrollpersonerna med hjälp av benägenhetspoäng (*propensity scores*)¹ baserat på klinik, kön, ålder, diagnos, smärtområde och smärtintensitet. Enligt inklusionskriterierna skulle patienter vara 18 år eller äldre samt få behandling med ett SCS-system enligt lokala indikationer såsom långvarig svårbehandlad smärta i ländryggen och/eller ben, exempelvis misslyckad ryggkirurgi.

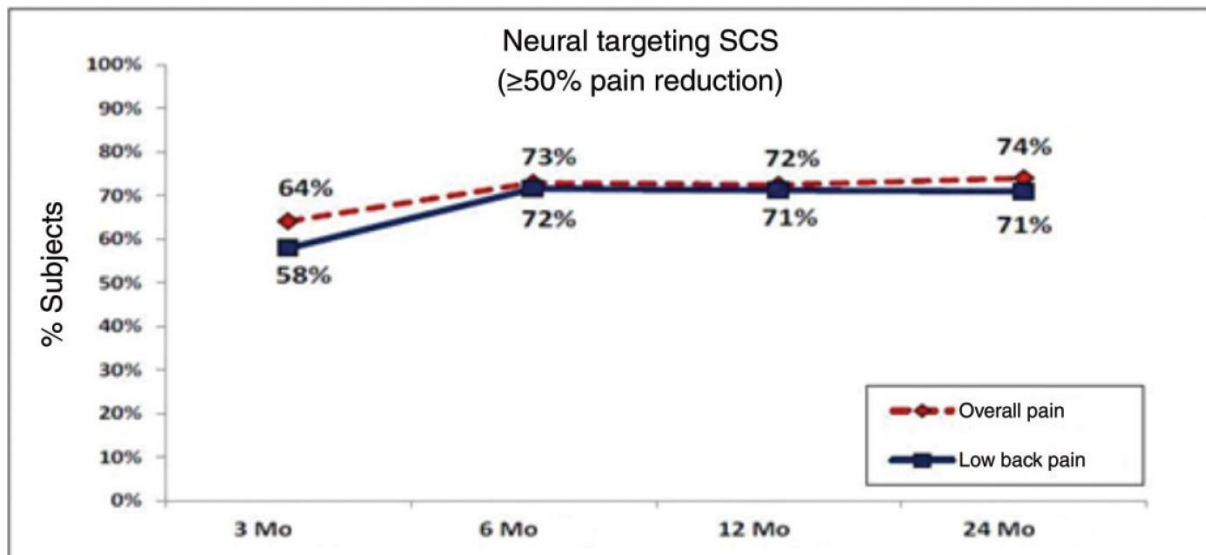
Patienter fick en provstimulering enligt klinikens standardpraxis innan ett permanent SCS-system inopererades. Provstimulering lyckades i 94 procent (200/213) av patienter som fick interventionen. En lyckad provstimulering definierades som minst 50 procent minskning från baslinjen i den totala smärtan. Ett permanent SCS-system, som är en tidigare version av WaveWriter Alpha, inopererades dock bara i 86 procent (184/213) av patienter på grund av försäkringsskäl eller andra restriktioner. I kontrollarmen ingick 213 patienter som fick en ännu äldre version av SCS-systemet WaveWriter Alpha inopererat. Information om lyckad provstimulering saknas för denna grupp.

Medelålder var 57 år i interventionsarmen och 59 år i den matchade kontrollkohorten. Andelen kvinnor var 63 procent (135/213) i interventionsarmen jämfört med 68 procent (144/213) i kontrollkohorten. 36 procent (76/213) av patienter som fick interventionen hade misslyckad ryggkirurgi jämfört med 38 procent (81/213) av kontroller, medan 42 procent (89/213) inte hade någon radierande smärta mot benen jämfört med 32 procent (67/213) av kontroller.

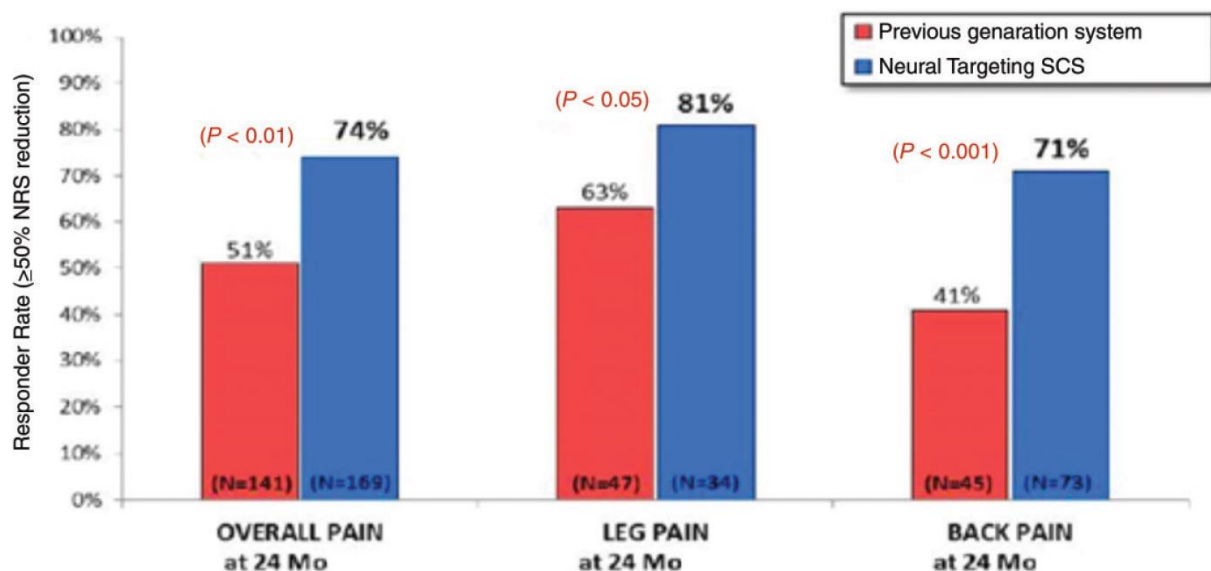
Smärtintensiteten baserades på en subjektiv, numerisk smärtskala där patienten anger sin smärta från 0 (ingen smärta) till 10 (värsta möjliga smärta). Efter 24 månader minskade smärtintensiteten signifikant från baslinjen i patienter som fick interventionen (skillnad mean score $\Delta = 4,23$; $p < 0,0001$). Svarsfrekvensen, definierad som andel patienter med minst 50 procent smärtlindring från baslinjen, var 74 procent i interventionsarmen jämfört med 51 procent i

¹ *Propensity score* räknar ut den villkorliga sannolikheten att få den ena eller andra behandlingen vid observerad samvariation. *Propensity score*-matchning är en kvasi-experimentell metod som använder statistiska metoder för att konstruera en artificiell kontrollgrupp genom att matcha varje individ som får interventionen med en individ med liknande egenskaper som inte får interventionen.

kontrollkohorten efter 24 månader. För patienter i interventionsarmen låg svarsfrekvensen stabilt över 70 procent under uppföljnings-tiden 6 till 24 månader efter inoperering (se Figur 2). I interventionsarmen fick patienter med enbart ryggsmärta bättre effekt jämfört med patienter i kontrollkohorten (41 %) och nästan lika bra effekt (71 %) som hela gruppen efter 24 månader (se Figur 3). Patienter med enbart bensmärta hade något bättre effekt (81 %) både jämfört med patienter i kontrollkohorten (63 %) samt hela gruppen efter 24 månader.



Figur 2. Svarsfrekvens mellan 3 och 24 månader efter inoperering av SCS-systemet hos patienter som behandlades med 3D neural targeting-SCS. Svarsfrekvens definieras som andel patienter med en minst 50% smärtlindring från baslinjen baserad på en subjektiv numerisk smärtskala. Svarsfrekvens baseras på totalt antal patienter för vilka data fanns tillgänglig vid 3 månader (N=184), 6 månader (N=181), 12 månader (N=178) och 24 månader (N=169) [11].



Figur 3. Långsiktiga svarsfrekvenser vid 24 månader efter inoperering av SCS-systemet för 3D neural targeting SCS jämfört med traditionell SCS. Svarsfrekvenser anges för generell smärta, enbart bensmärta samt enbart ryggsmärta [11].

Under uppföljningstiden på 24 månader fick 15 procent (33/213) av patienter totalt 43 komplikationer. De vanligaste komplikationerna var: otillräcklig stimulering i 3,8 procent (8/213), smärta i implantatområdet i 3,8 procent (7/184), hög impedans (elektriskt motstånd) i 2,8 procent (6/213), justering av elektroder i 2,7 procent (5/184), utoperering av SCS-systemet i

1,6 procent (3/184) samt elektrodersättning i 1,6 procent (3/184) av patienter som fick interventionen.

COMBO-studien

Tabell 2 Sammanfattning av COMBO-studien

Wallace et al., 2023 [12]	Design	Randomiserad, kontrollerad interventionsstudie
	Hypotes	<i>Non-inferiority</i> i andel patienter med $\geq 50\%$ smärtlindring för kombinationsterapi jämfört med monoterapi (traditionell SCS)
	Population	Patienter (18 år och äldre) med långvarig smärta i bålen och/eller extremiteter
	Intervention	Spectra WaveWriter SCS-system med kombinationsterapi (simultan användning av individanpassad <i>sub-perception field-shape</i> programmeringsalgoritm och parestesi-baserad SCS) (n=41)
	Kontroll	Spectra WaveWriter SCS-system med monoterapi (enbart parestesi-baserad SCS) (n=48)
	Relevanta utfallsmått	<ul style="list-style-type: none">Andel patienter med $\geq 50\%$ smärtlindring på VRS efter 3 månader utan ökning av opioidanvändningOswestry Disability Index (ODI)

En oblindad, prospektiv multicenterstudie med 99 patienter som randomiserades till antingen kombinationsterapi (simultan användning av en individanpassad programmeringsalgoritm och traditionell SCS) eller monoterapi (enbart traditionell SCS). Enligt inklusionskriterierna skulle patienter bland annat vara 22 år eller äldre, ha kronisk svårbehandlad smärta i bålen och/eller extremiteter i minst sex månader där ländryggssmärthan är högre än bensmärthan, inte haft ryggoperation under de senaste sex månaderna samt ha stabil opioidanvändning.

Från början fick 124 patienter provstimulering med företagets SCS-system, varav 85% (105/124) uppnådde målet 50 procent eller högre smärtlindring från baslinjen. 100 patienter fick sedan ett permanent Spectra WaveWriter SCS-system inopererat, varav 99 patienter randomiserades till en av behandlingsarmarna. En förspecifierad kohort på 89 randomiserade patienter ingick i analysen med 41 patienter i interventionsarmen (kombinationsterapi) och 48 patienter i kontrollarmen (monoterapi).

Medelålder var 57 år och andel kvinnor var 65 procent (58/89) i hela studiepopulationen. 61 procent av patienter hade misslyckad ryggkirurgi. Det primära utfallsmåttet var en 50 procent eller högre minskning av total smärta från baslinjen efter tre månader. 88 procent (36/41) av patienter som fick kombinationsterapi och 71 procent (34/48) av patienter som fick monoterapi uppnådde det primära utfallsmåttet. Efter tre månader upphörde randomiseringen och patienter fortsatt med den terapin som passade patienten bäst. Långtidsuppföljning baseras därmed på hela studiepopulationen och visar att 84 procent av 79 patienter som kvarstod på behandling vid år 1 efter inoperering samt 85 procent av 59 patienter som kvarstod på behandling efter 2 år uppnådde en 50 procent eller högre smärtlindring från baslinjen.

Studien visar en signifikant förbättring i nedsatt funktionsförmåga enligt ODI för båda armar efter tre månader. Effekten på nedsatt funktionsförmåga höll i sig vid uppföljning efter ett och två år.

Företaget kompletterade sitt underlag med en subgruppsanalys på 29 patienter med misslyckad ryggkirurgi som fick monoterapi i COMBO-studien. Detta för att denna subgrupp och behandling återspeglar studiepopulation och teknologin som användes när PROCESS studien utfördes. I PROCESS studien var bensmärta i huvudsakliga fokus. För subgruppen i COMBO-studien var svarsfrekvens, som är andel patienter med minst 50 procent smärtlindring, för bensmärta 82 procent efter tre månader, 79 procent efter sex månader och 84 procent efter ett år.

4.2 Andra studier och utvärderingar

PROCESS-studien

Tabell 3 Sammanfattning av PROCESS-studien

Kumar et al. 2007 [13]	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">• Svartsfrekvens (≥ 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, oblandad 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 elektrodörflyttning (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%).

Hara et al. 2022

Hara et al. [14] publicerade 2022 en randomiserad, placebo-kontrollerad överkorsningsstudie som undersökte om ryggmärgsstimulering med den så kallade *burst* tekniken påverkar ryggsmärta-relaterad funktionsnedsättning hos patienter med kronisk, radierande smärta efter ländryggsoperation. Studien var blindad och 50 patienter randomiserades till behandling med antingen *burst* SCS eller placebostimulering i tre månader som sedan bytte till den andra behandlingen i ytterligare tre månader. Hypotesen var att det inte finns en skillnad mellan de två behandlingarna.

65 patienter fick provstimulering med traditionell (tonisk) SCS från början, varav elva inte fick tillräcklig smärtlindring i benen (minst 30 procent smärtlindring eller förbättring i NRS score med 2 poäng från baslinjen) och fyra inte längre ville delta i studien efter provstimuleringen. Övriga fick ett permanent Precision Novi SCS-system (Boston Scientific) inopererat. Huvuddefektmått var skillnad i förändring av självrapporterad Oswestry Disability Index (ODI) från baslinjen mellan patienternas behandlingsperiod med *burst* SCS och behandlingsperiod med placebostimulering. Sekundära utfallsmått var bland annat förändring från baslinjen av rygg- och bensmärta på en numerisk smärtskala och förändring i generell hälsorelaterad livskvalitet.

Medelåldern för de 50 patienter som randomiserades till de två behandlingsarmarna var 52 år och 54 procent (27/50) av studiepopulationen var kvinnor. 94 procent (47/50) hade minst en uppföljande mätning av ODI och 84 procent (42/50) genomförde alla behandlingsperioder samt ODI mätningar. Genomsnittlig ODI var 44,7 poäng vid baslinjen och genomsnittlig förändring i ODI score var -10,6 poäng för *burst* SCS och -9,3 poäng för placebostimulering. Den genomsnittliga skillnaden mellan grupperna var -1,3 poäng vilket inte var statistiskt signifikant. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna för de sekundära utfallsmåtten, bara en svag tendens för större minskning i ryggsmärta kunde visas för *burst* SCS. 18 procent (9/50) av patienterna fick komplikationer varav 8 procent (4/50) krävde en kirurgisk revision av implantatet.

Cochrane Database of Systematic Reviews: Implanted spinal neuromodulation interventions for chronic pain in adults, 2021 [15]

Avsikten med denna systematiska översikt var att utvärdera effekt, biverkningar och kostnads-effektivitet 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 [16]

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 hälsorelaterad 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 ryggmärgsstimuleringsens 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 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 [17] 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 [18]

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 ryggmärgsstimuleringsystem anses lika lämpliga för en patient rekommenderades användning av den med lägst kostnad. NICE tittade på tre studier (inklusive PROCESS-studien beskriven ovan) som inkluderade

patienter med neuropatisk smärta och i alla dessa studier användes ryggmärgsstimuleringsystem 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.

TLV:s diskussion

Populationen i LUMINA-studien omfattar en bredare grupp patienter än vad som är relevant för TLV:s utredning, eftersom den inkluderar patienter som inte har radierande bensmärta. Patientgruppen med enbart smärta i ländryggen anses vara mer svårbehandlade eftersom de inte får lika bra effekt av (traditionell) ryggmärgsstimulering jämfört med patienter som har radierande bensmärta. Enligt TLV:s kliniska expert (DW) är det just den radierande komponenten som kan behandlas framgångsrikt med ryggmärgsstimulering. Dock visar studier där nyare SCS-system använts, såsom LUMINA-studien, att ryggmärgsstimulering även kan ha effekt på enbart ryggsmärta, men oftast i mindre utsträckning än för bensmärta.

COMBO-studien gjordes på en mycket mindre population och analysen har svagheter (till exempel sker ett bortfall av tio patienter efter randomisering som inte räknas med i resultaten). Företaget har kompletterat sitt underlag med en subgruppsanalys. I subgruppsanalysen jämförs ett urval av patienter i COMBO-studien, som matchar populationen i PROCESS studien med CMM-armen i PROCESS studien. I företagets subgruppsanalys på patienter med misslyckad ryggkirurgi är svarsfrekvensen för bensmärta efter sex månader i nivå med svarsfrekvensen för generell smärta hos interventionsarmen i LUMINA studien. Utifrån företagets subgruppsanalys drar TLV slutsatsen att även om populationen i LUMINA-studien inte motsvarar den för utredningen relevanta populationen så är den kliniska effekten som mätes i LUMINA-studien inte överskattad.

I både LUMINA- och COMBO-studien användes tidigare versioner av företagets aktuella SCS-system, Precision Spectra och Spectra WaveWriter. Företaget anför dock att effekten som mäts i de äldre varianterna är överförbar till det nyare SCS-systemet, WaveWriter Alpha, eftersom stimulerings effekt, antal kanaler och parametrar, såsom amplitud, frekvens och pulsbredd, är samma för alla system. Skillnader för WaveWriter Alpha till de äldre systemen är enligt företagets underlag tillägg av nya programmeringsmöjligheter för individanpassad behandling samt MRI-kompatibilitet. Mot denna bakgrund antar TLV att den kliniska effekten uppmätt för den tidigare versionen av företagets ryggmärgsstimuleringsystem bör vara överförbar till WaveWriter Alpha.

Företaget använder data från PROCESS-studien gällande den kliniska effekten för konventionell medicinsk behandling (CMM) eftersom det inte finns någon studie där WaveWriter Alpha i tillägg till CMM jämförts direkt mot behandling med CMM utan tillägg. Företaget har inte heller kommit in med någon justerad indirekt jämförelse för WaveWriter Alpha i tillägg till CMM mot inget tillägg till CMM. Avsaknaden av sådana jämförelser innebär en stor osäkerhet i jämförbarheten mellan dessa behandlingar. Vidare är PROCESS studien från 2008 och CMM som gavs då avviker eventuellt från dagens (multimodala) behandlingsregim. Analysen i PROCESS-studien baserades inte på hela studiepopulationen som randomiserades till de olika studiearmarna, den så kallade *intention-to-treat* (ITT)-populationen, vilket innebär att den kliniska effekten, en svarsfrekvens på 9 procent, för CMM-armen möjligen överskattas. Enligt en ITT-analys skulle svarsfrekvensen för CMM vara 8 procent (4/48).

I studierna har endast den kliniska effekten upp till två år efter påbörjad ryggmärgsstimuleringsbehandling studerats. 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.

Företaget har i sin dossier bifogat en nyligen publicerad placebo-kontrollerad studie av Hara et al från 2022. Studien mäter inte skillnad i svarsfrekvens mellan de olika grupperna men demonstrerar att placebostimulering har en stor effekt på resultatet. Företaget, med stöd av en publicerad artikel som adresserar osäkerheter i denna studie, framför kritik mot studien vad gäller till exempel val av huvudeffektmått, tröskelvärde för lyckad provstimulering samt val av SCS-vågform. En begränsning med studien som framförs i publikationen är att stimuleringen inte kunde individanpassas eftersom studien var blindad. Enligt TLV:s kliniska expert (DW) ger kirurgisk, högteknologisk behandling omfattande placeboeffekt. Vidare säger experten att deltagande i en studie med omfattande uppföljande kontakter med ett högspecialiserat team skapar positiva behandlingseffekter som kan göra att skillnader mellan aktiv behandling och placebo blir små och utan statistisk signifikans.

TLV har identifierat två systematiska översiktsartiklar som publicerats av Cochrane. Artiklarna tyder på att många publicerade studier om ryggmärgsstimulering uppvisar brister vad gäller evidens, bias, 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: Kliniska studier visar en förbättring i rygg- och bensmärta vid behandling med tidigare versioner av företagets produkt WaveWriter Alpha. En större andel patienter uppnår minst 50 procent smärtlindring efter behandling med algoritmbaserad ryggmärgsstimulering jämfört med traditionell ryggmärgsstimulering. Det finns ingen direkt eller justerad indirekt jämförelse för WaveWriter Alpha i tillägg till konventionell medicinsk behandling (CMM) mot inget tillägg till CMM.

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

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

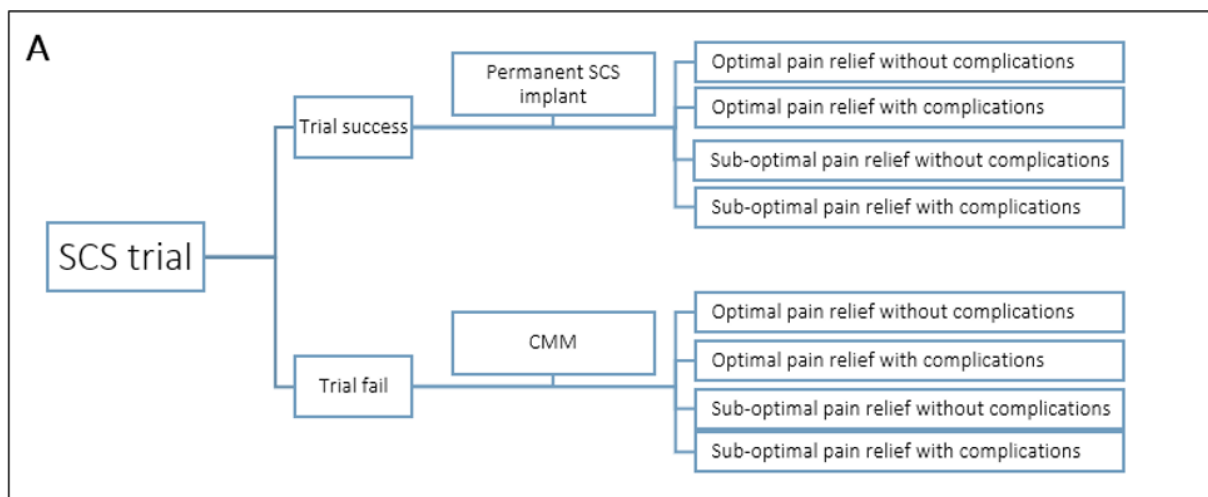
5 Hälsoekonomi

Företagets hälsoekonomiska analys består av ett beslutsträd och en markovmodell som utvärderar kostnader och effekter vid behandling av patienter med misslyckad ryggkirurgi. Behandling med WaveWriter Alpha-systemet jämförs mot inget tillägg till konventionell medicinsk behandling (CMM). Företaget utgår från samma modellstruktur som använts vid tidigare utvärderingar av system för ryggmärgsstimulering (SCS) och som accepterats av NICE [18]. Figur 3 och 4 nedan illustrerar modellens två delar:

1. Ett initialt beslutsträd som speglar de första sex månaderna inklusive provstimuleringsperioden och
2. En Markovmodell som fångar långtidseffekten under en 15-årig tidshorisont.

Beslutsträdet

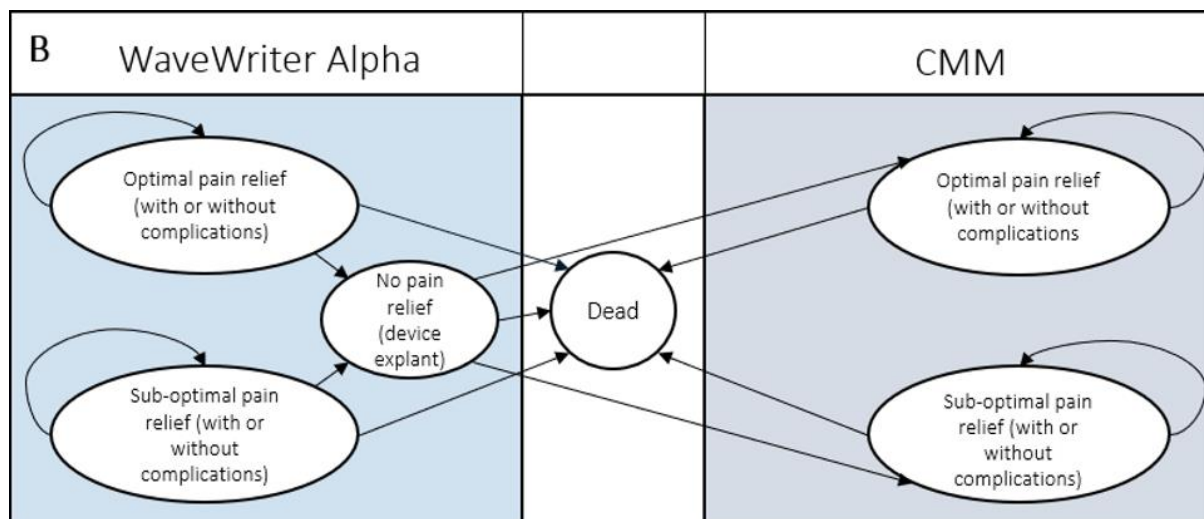
I det initiala beslutsträdet genomgår samtliga patienter först en kort provstimuleringsperiod. Detta innebär att elektroder implanteras tillfälligt under en tre till sju dagar lång period för att säkerställa initial respons innan WaveWriter Alpha-systemet opereras in permanent. Beslutsträdet illustreras i Figur 4 nedan. Patienter som inte får någon initial respons fortsätter med CMM enbart. Under beslutsträdet fångas sedan de initiala effekterna av behandlingen som löper efter att provstimuleringsperioden är över.



Figur 4. Schematisk beskrivning av beslutsträdet i företagets hälsoekonomiska modell

Markovmodellen

Efter sex månader kan patienterna befinna sig i något av följande sex hälsostadier: optimal smärtlindring med komplikationer, optimal smärtlindring utan komplikationer, sub-optimal smärtlindring med komplikationer, sub-optimal smärtlindring utan komplikationer, ingen smärtlindring eller död. Från beslutsträdet går patienterna in i Markovmodulen i något av dessa sex hälsotillstånd. Vid varje modellcykel (tre månader) antas patienterna kvarstanna i det aktuella hälsotillståndet såvida ingen komplikation sker eller smärtlindringen upphör helt. Om smärtlindringen för patienter som behandlas med WaveWriter Alpha upphör helt förflyttas de till CMM, men ifall en komplikation uppstår med WaveWriter Alpha-systemet behöver det nödvändigtvis inte innebära en förflyttning till CMM. Patienter kan från varje hälsotillstånd flyttas till död. Markovmodellen beskrivs i Figur 5 nedan.



Figur 5. Schematisk beskrivning av Markovmodulen i företagets hälsoekonomiska modell

TLV:s bedömning: Den modellstruktur företaget använder är etablerad inom sjukdomsområdet. TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska analys kan användas som grund för den hälsoekonomiska bedömningen för behandling av patienter med misslyckad ryggkirurgi med WaveWriter Alpha jämfört mot inget tillägg till konventionell medicinsk behandling.

5.1 Effektmått

Effektmåtten som inkluderas i modellen är klinisk effekt med avseende på smärtlindring, biverkningar (komplikationer) och behandlingsavbrott (uttagning av systemet). Samtliga effektmått redovisas i Tabell 4.

5.1.1 Klinisk effekt

Den kliniska effekten som används i företagets hälsoekonomiska analys är hämtad från två olika kliniska studier eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan WaveWriter Alpha och CMM. Behandlingseffekten för WaveWriter Alpha är hämtad från en observationell studie av Veizi et al. (LUMINA) [11] som rapporterar om andel patienter som klarar provstimuleringsperioden och därmed får ett permanent implantat, andel patienter som uppnår optimal smärtlindring vid sex månader, samt andel patienter som avbryter behandling.

Behandlingseffekten för CMM är hämtad från en publikation av Taylor et al. [19] där behandling med en SCS-produkt utvärderas jämfört med CMM hos patienter med misslyckad ryggkirurgi. Publikationen hämtar data från den randomiserade, kliniska studien PROCESS [13] och rapporterar andel patienter som klarar provstimuleringsperioden och därmed får ett permanent implantat, andel patienter som uppnår optimal smärtlindring vid sex månader, samt andel patienter som avbryter behandling. TLV noterar att publikationen inte använder den fulla ITT- (intention to treat) populationen vid beräkning av behandlingsrespons (läs mer i TLV:s diskussion under avsnitt 4). TLV inkluderar därför behandlingsrespons för ITT-populationen i känslighetsanalyser. Företaget har även hämtat sannolikhet för att komplikationer uppstår från Taylor et al. och komplikationer av alla typer antas ske i lika stor utsträckning oavsett om patienterna uppnått optimal eller suboptimal smärtlindring.

Optimal smärtlindring är definierat i studierna, och således i den hälsoekonomiska analysen, som en 50-procentig minskning av smärta från baslinjen, mätt på en subjektiv skala (Visual Analogue Scale, VAS, eller Numeric Rating Scale, NRS). En minskning som understiger 50 procent från baslinjen definieras som suboptimal smärtlindring. Samma definition ($\geq 50\%$) tillämpas vid provstimuleringsperiodens slut och avgör huruvida patienterna får ett permanent implantat eller fortsätter med CMM.

Företaget har även kommit in med en subgruppsanalys baserat på ytterligare en studie (COMBO) av Wallace et al. [12] som mäter effekten av WaveWriter Alpha hos patienter med enbart bensmärta. Behandlingseffekten från COMBO används inte i den hälsoekonomiska analysen men företaget menar att den närmare beskriver den population som ska utvärderas. Samtliga studier som företaget skickat in samt beskrivning av relativ klinisk effekt beskrivs mer detaljerat i avsnitt 4).

Tabell 4. Den kliniska effekt som appliceras i företagets hälsoekonomiska analys (grundscenario)

Klinisk effekt		Sannolikhet	Källa	
Andel som klarar provstimuleringsperioden (≥50% smärtlindring från baslinjen)		94 %	Veizi et al.	
Andel som uppnår optimal behandlingseffekt (≥50% smärtlindring från baslinjen) efter 6 månader	SCS	LUMINA	73 %	Veizi et al.
		COMBO	79 %	Wallace et al.
	CMM	9 %	Taylor et al.	
Komplikationer med SCS-systemet	Första 6 mån	32 %	Taylor et al.	
	Årligen efter 6 mån	18 %	Taylor et al.	
Uttagande av SCS-systemet (behandlingsavbrott)		1,6 %	Veizi et al.	

TLV:s diskussion

Företaget använder två olika källor för att beskriva den relativa effekten mellan WaveWriter Alpha och CMM utan att göra en justerad indirekt jämförelse. Detta innebär att behandlingseffekten som används i analysen är förknippad med höga osäkerheter. Företaget har även kommit in med en subgruppsanalys från en tredje källa, studien COMBO, som inkluderar patienter med enbart bensmärta. Eftersom denna population bättre speglar den som MTP-rådet definierat i sin beställning, och effekten är något bättre, antas detta minska osäkerheterna kring behandlingseffekten i den hälsoekonomiska analysen.

TLV instämmer i att risken för att behandlingseffekten överskattas i den hälsoekonomiska analysen minskar genom att subgruppsanalysen från COMBO redovisar en bättre effekt än ITT-populationen. Däremot bygger subgruppsanalysen på ett mindre antal observationer, vilket i sin tur är förknippat med osäkerheter. TLV anser dock att den kompletterande studien COMBO bidrar till att minska osäkerheterna kring behandlingseffekten i analysen.

I både LUMINA och COMBO studeras en äldre version av företagets produkt. Företaget hävdar att effekten från de tidigare versionerna är åtminstone lika bra som den aktuella versionen och att resultaten därför är direkt överförbara till WaveWriter Alpha. Företagets motivering beskrivs närmare i TLV:s diskussion under avsnitt 4. TLV anser att även om det inte går att uttala sig om produktens effekt utifrån de tekniska uppdateringar som skett, är risken att effekten för WaveWriter Alpha är sämre än tidigare versioner låg.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den relativa effekten med avseende på smärtlindring som används i företagets hälsoekonomiska modell är förknippad med höga osäkerheter eftersom den bygger på en ojusterad indirekt jämförelse. TLV noterar att det finns subgruppsanalyser som visar en bättre effekt för en snävare och mer relevant studiepopulation, men bedömer att det låga patientantalet i subgruppsanalysen inte motiverar att denna behandlingseffekt ska ligga till grund för den hälsoekonomiska analysen.

5.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I modellen inkluderas livskvalitetsvikter för att spegla modellens hälsotillstånd där optimal smärtlindring innebär en högre livskvalitetsvikt jämfört med suboptimal smärtlindring eller helt utebliven smärtlindring. Företaget använder livskvalitetsvikter från en publikation av Taylor et al. [19], där kostnadseffektiviteten av traditionell SCS jämfört med CMM studerats.

Studien har i sin tur hämtat livskvalitetsvikterna från en klinisk studie av Kumar et al. [13] (PROCESS), som inkluderar 100 individer från tolv behandlingscentra i Europa, Kanada, Australien och Israel.

I modellen tillämpas samma livskvalitet för respektive hälsostadium, oberoende av vilken behandling patienten får. Företaget antar också att patienter med otillräckligt behandlingssvar (suboptimal) som dessutom får en komplikation med SCS-systemet, inte får någon ytterligare påverkan (minskning) på livskvalitet. Komplikationer får alltså enbart en påverkan på patienter som uppnått optimal behandlingsrespons. Företaget motiverar detta med att den otillräckliga smärtlindringen har större genomslagskraft på livskvaliteten än komplikationen, och ger därmed inte en sämre livskvalitet än den man hade redan innan komplikationen.

Livskvalitetsvikterna som används i företagens modell redovisas i Tabell 5 nedan.

Tabell 5. Företagets livskvalitetsvikter som används i den hälsoekonomiska modellen

Hälsostadie		Livskvalitetsvikt
Optimal smärtlindring	Utan komplikation	0,598
	Med komplikation	0,528
Suboptimal smärtlindring med eller utan komplikation		0,258
Utebliven smärtlindring		0,168

TLV:s diskussion

Livskvalitetsvikterna som företaget använder i modellen är hämtade ur en tredje källa (utöver de två studier som används för den relativa kliniska effekten) vilket bidrar till ytterligare en osäkerhet i den hälsoekonomiska analysen. Det finns begränsad evidens vad gäller den uppmätta nyttan med både SCS-system i allmänhet tillika produkten WaveWriter Alpha. Av denna anledning kan flertalet datakällor och antaganden vara nödvändiga vid en hälsoekonomisk utvärdering. Däremot anser TLV att det fortfarande är av stor vikt att dessa osäkerheter lyfts fram och att resultatet av analysen bör tolkas med försiktighet.

TLV har rådfrågat den kliniska expert (DW) som anställts av TLV i ärendet angående företagens antagande kring livskvalitetsförluster vid komplikationer. Experten har uttryckt att antagandet om att patienter som fått otillräcklig smärtlindring inte får en ytterligare livskvalitetsminskning vid en komplikation inte är rimligt och att det snarare är så att patienter som inte uppnått tillräcklig smärtlindring är särskilt känsliga för utmaningar såsom komplikationer.

Eftersom sannolikheten att uppnå optimal smärtlindring är högre för patienter som behandlas med WaveWriter Alpha än för patienter som behandlas med CMM i företagens modell, är andelen patienter med suboptimal smärtlindring som störst i behandlingsarmen med CMM. Detta innebär att vid tillämpning av en ytterligare livskvalitetsförlust för patienter som får komplikationer vid suboptimal smärtlindring kommer den totala livskvalitetsvinsten att minska för behandlingsarmen med CMM i större utsträckning än för behandlingsarmen med WaveWriter Alpha. TLV noterar att modelleringen i denna bemärkelse är konservativ och går i linje med hur NICE tidigare har utvärderat SCS-systemen [18].

TLV noterar däremot att det är en relativt stor skillnad i livskvalitet mellan optimal smärtlindring och suboptimal/utebliven smärtlindring, i jämförelse mot skillnaden mellan suboptimal och utebliven smärtlindring. Detta innebär att patienter som behandlas med WaveWriter Alpha ackumulerar en ökad livskvalitet i större utsträckning över tid, medan patienter som behandlas med CMM och som främst når suboptimal smärtlindring, ackumulerar betydligt mindre livskvalitet över tid. Eftersom resultaten till stor del drivs av den ökade

livskvalitetsförbättringen varierar TLV livskvalitetsvikten för suboptimal och utebliven smärtlindring i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets livskvalitetsvikter är behäftade med osäkerhet eftersom de är uppmätta i en studie som inte inkluderar WaveWriter Alpha. Eftersom det finns begränsad evidens för nyttan med SCS-system bedömer TLV att det kan vara nödvändigt att använda sig av olika källor och antaganden i den hälsoekonomiska analysen, men understryker att detta bidrar till stora osäkerheter i resultatet, som därför bör tolkas med försiktighet.

5.2 Kostnader och resursutnyttjande

5.2.1 Kostnader för den medicintekniska produkten

WaveWriter Alpha finns tillgänglig som både laddningsbar och icke laddningsbar. Den laddningsbara produkten inkluderar själva IPG-systemet, fjärrkontroll och laddare och kostar enligt företaget 154 500 kronor. Den icke laddningsbara produkten inkluderar enbart IPG-systemet och fjärrkontroll och kostar 87 000 kronor. Den icke laddningsbara produkten har en livslängd på fem år och behöver därför bytas ut med samma frekvens. Över den 15-åriga tidshorizonten uppgår den totala kostnaden för produkten till antingen 154 500 kronor för den laddningsbara eller 251 401 kronor² för den icke laddningsbara WaveWriter Alpha.

5.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget har inkluderat kostnader förknippade med den initiala provoperiolen samt operation för att få ett permanent implantat. Därutöver redovisar företaget kostnader som är förknippade med övrigt resursutnyttjande samt läkemedelskostnader.

Sjukhuskostnader förknippade med insättning av implantatet

Företaget har varit i kontakt med en controller på Sahlgrenska sjukhuset i Västra Götalandsregionen för att få uppgifter om kostnaden som uppstår i samband med inoperering av implantatet. Företaget har sedan bekräftat uppgifterna med en klinisk expert.

Tabell 6. Sjukhuskostnader som uppstår i samband med inoperering av WaveWriter Alpha (exklusive kostnad för produkten)

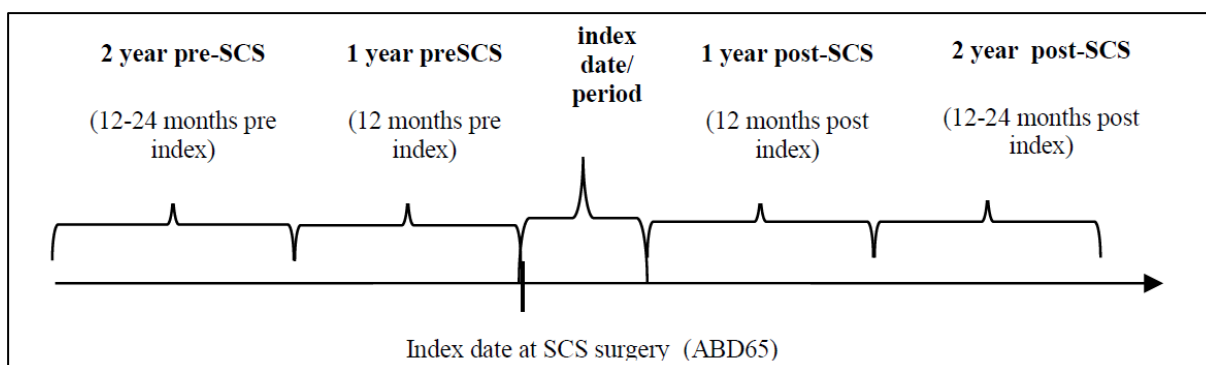
Åtgärd	Kostnad
Initial provoperiolen – implantering av elektroder	22 032 kr
Permanent implantat av WaveWriter Alpha	15 867 kr
Implantat/byte av batteri	13 204 kr

Hälso- och sjukvårdskostnader

Företaget har utfört en retrospektiv tvärsnittsstudie baserad på aggregerade data dels från en regional vårddatabas (VEGA) för sjukvårdsnyttjande, dels från en databas för uthämtade läkemedel (Digitalis). Analysen inkluderar en patientkohort som fått ett implantat för ryggmärgsstimulering³ under åren 2013–2020. Resursutnyttjande och läkemedelskostnader för kohorten två år före, ett år före, ett år efter och två år efter implantat av ryggmärgsstimuleringsystemet redovisas (se Figur 6). Resurs- och läkemedelsnyttjande förknippade med själva insättningen av implantatet redovisas separat (se Tabell 9). En mer detaljerad beskrivning av tvärsnittsstudien beskrivs i Bilaga 1.

² Baserat på andelen patienter som antas behålla effekt över tid och därmed behöva ett nytt system var femte år (87 000 + 86 245 + 78 156 = 251 401 kronor). Sjukvårdskostnader för operation tillkommer.

³ Kod ABD65 Implantation av spinal nervstimuleringsutrustning PNE 2.



Figur 6. Tidslinje över datapunkter från tvärsnittsstudien. Index date indikerar tidpunkten då SCS-systemet sätts in. Vårdkostnader för indexperioden som antas vara förknippade med själva insättningen redovisas separat.

I den hälsoekonomiska modellen antar företaget att sjukvårds- och läkemedelskostnader för behandling med CMM motsvarar det som i tvärsnittsanalysen uppmättes ett år *före* SCS-implantat. För behandlingsarmen med WaveWriter Alpha antar företaget att sjukvårds- och läkemedelskostnader motsvarar det som i tvärsnittsanalysen uppmättes ett år *efter* SCS.

Tabell 7. Antal utförda åtgärder ett och två år efter insättning av SCS-systemet (samma patient kan åtgärdas flera gånger)

Åtgärd	1 år efter SCS	2 år efter SCS
Batteribyte	[---]	[---]
Justering av SCS-systemets placering	[---]	[---]
Justering av elektroder	[---]	[---]
Uttagande av SCS-systemet	[---]	[---]

*Vid antal färre än fem redovisas inga exakta data på grund av risk för avanonymisering

Den data som företaget redovisar inkluderar hälso- och sjukvårdskostnader för primärvårdsbesök, specialistvårdsbesök samt behandling inom slutenvården. Besök till läkare och sjuksköterska inkluderades endast om det var registrerat med en diagnoskod kopplad till neuropatisk smärta, medan besök till övrig sjukvårdspersonal (fysioterapeut, arbetsterapeut, sjukhuskurator eller psykolog) som ofta saknar diagnoskodangivelse inkluderades alltid. Icke fysiska kontakter såsom telefontid eller brevkontakt exkluderades.

Tabell 8. Antal sjukvårdsbesök före och efter SCS-implantat

Sjukvårdsbesök		2 år före SCS	1 år före SCS	1 år efter SCS	2 år efter SCS
Primärvården	Läkare	[---]	[---]	[---]	[---]
	Sjuksköterska	[---]	[---]	[---]	[---]
	Annan	[---]	[---]	[---]	[---]
Öppenvården	Läkare	[---]	[---]	[---]	[---]
	Sjuksköterska	[---]	[---]	[---]	[---]
	Annan	[---]	[---]	[---]	[---]
Slutenvården	Antal besök	[---]	[---]	[---]	[---]
	Antal dagar	[---]	[---]	[---]	[---]

Tabell 9. Totala sjukvårdskostnader inklusive respektive exklusive åtgärder relaterade till SCS-implantat

Sjukvårdsbesök	2 år före SCS	1 år före SCS	1 år efter SCS	2 år efter SCS
Sjukvårdskostnader relevanta för SCS-patienter (primärvård, specialistbesök inom öppenvård, slutenvård)	20 313 kr	48 559 kr	30 776 kr	19 694 kr
Sjukvårdskostnader relevanta för SCS-patienter (primärvård, specialistbesök inom öppenvård, slutenvård) – exklusive åtgärder relaterade till implantatet*	20 313 kr	21 210 kr	21 004 kr	16 038 kr

*Batteribyte, justering av SCS-systemets placering, justering av elektroder samt uttagande av SCS-systemet (se Tabell 6). De ökade kostnaderna jämfört med exklusive åtgärder relaterade till implantatet reflekterar kostnaderna för SCS under provperioden.

Läkemedelskostnader

Företaget redovisar totala läkemedelskostnader baserat på uthämtade läkemedel på recept, för samma tidsperiod som för resursutnyttjande (före och efter SCS). De läkemedel som företaget inkluderat samt kostnaden för dessa framgår i Tabell 10 nedan. I företagets grundscenario antas, liksom för vårdkostnaderna, året före SCS representera behandling med CMM och året efter SCS tillämpas för SCS-behandlingsarmen.

Tabell 10. Läkemedel som patienter antas använda för neurologisk smärta, kostnader för varje läkemedelsgrupp samt totalt

Läkemedelsanvändning	2 år före SCS	1 år före SCS	1 år efter SCS	2 år efter SCS
Starka opioider	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Icke starka opioider	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Gabapentin	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Benzodiazepinderivat	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Hypnotiska och sedativa läkemedel	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Antidepressiva	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Totalt	2 895 kr	3 891 kr	3 217 kr	2 898 kr

TLV:s diskussion

Det finns begränsat med evidens för resursanvändning i samband med SCS, särskilt från kliniska studier som är tillämpliga i en svensk kontext. Företaget har hämtat ut registerdata från en region i Sverige och genomfört en retrospektiv tvärsnittsstudie för att ta fram data som går att använda i den hälsoekonomiska analysen. De uppgifter som lämnats av kontrollern genom personlig kontakt till företaget gällande vårdkostnad vid kirurgi för insättning av SCS bedöms vara behäftade med stor osäkerhet och svåra att verifiera. TLV:s kliniska expert (NdRS) har angett att kostnaden troligen är för låg, men inte kunnat uppge någon alternativ kostnad. För att redovisa påverkan av denna osäkerhet i resultatet varierar kostnaden för både provstimulering och insättning av permanent implantat i TLV:s känslighetsanalyser. TLV varierar kostnaden för kirurgi vid provstimulering och permanent implantat baserat på Socialstyrelsens 2022 DRG-kod⁴ A220. Den koden har baserats på KVÅ-kod⁵ ABD30 som har bekräftats av experten som relevant för vårdåtgärden. Företaget antar att resurs- och läkemedelsutnyttjande ett år före SCS-implantat motsvarar behandling med CMM. TLV anser att det är svårt att verifiera detta antagande men bedömer att det är rimligt att använda i analysen.

På grund av osäkerheterna har företaget använt kostnaderna för två år före och efter i en scenarioanalys. Det är dock ett konservativt antagande att använda första året före och efter SCS eftersom data visar att skillnaderna är större mellan tidsspannet två år före och efter SCS.

⁴ A200 Implant/byte nervstimulator O Socialstyrelsen Prospektiva sjukhusvikter NordDRG 2022, motsvarande 79 555 kronor.

⁵ Klassifikation av vårdåtgärder

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande om resursutnyttjande är förknippat med osäkerheter, men att det i brist på annan tillgänglig evidens är rimligt att använda i den hälsoekonomiska analysen.

5.2.3 Indirekta kostnader

Företaget har inkluderat indirekta kostnader i form av en årlig produktivitetsvinst om 44 983 kronor för patienter som behandlas med SCS upp till 65 års ålder. Denna indirekta kostnad tillämpas utifrån ett samhällsperspektiv men företaget inkluderar även ett hälso- och sjukvårdsperspektiv där denna kostnad exkluderas.

TLV:s bedömning: 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

Det föreligger flera osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys, däribland den största är den relativa behandlingseffekten som uppskattas genom en ojusterad indirekt jämförelse. Resultaten i företagets analyser bör därför tolkas med stor försiktighet. Mot bakgrund av detta redovisar TLV inget eget grundscenario utan gör endast känslighetsanalyser baserat på företagets grundscenario. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i stycke 6.2.

Företaget har själva identifierat de osäkerheter som finns i analysen och har därför dessutom inkluderat tre scenarioanalyser utöver grundscenariot (se avsnitt 6.1.3).

I företagets grundscenarier uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 105 300 kronor för det laddningsbara systemet och cirka 136 700 kronor för det icke laddningsbara systemet. I företagets scenarioanalyser uppgår kostnaden per vunnet QALY till mellan 120 800 och 193 700 kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 6.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 6.1.4.

6.1 Företagets grundscenario

6.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

De viktigaste antagandena som görs i företagets grundscenario listas nedan:

- Behandlingseffekten för WaveWriter Alpha antas vara åtminstone lika god den som uppmättes på den tidigare versionen i LUMINA-studien.
- Komplikationer av alla typer antas ske i lika stor utsträckning oavsett om patienter uppnått optimal eller suboptimal smärtlindring.
- Patienter med otillräckligt behandlingssvar av SCS och som dessutom får en komplikation får inte någon ytterligare påverkan på livskvalitet (till skillnad från de patienter med optimal smärtlindring, där en komplikation ger en livskvalitetsminskning).
- Nyttjande av vårdresurser och läkemedel för neuropatisk smärta antas för CMM-armen motsvara det patienter nyttjade ett år före de fick ett SCS-system. Vårdresurser och läkemedel ett år efter insättning av SCS tillämpas för WaveWriter Alpha-armen.

6.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I Tabell 11 och Tabell 12 nedan redovisas resultatet i företagets grundscenario för den laddningsbara respektive icke laddningsbara WaveWriter Alpha. Kostnaden per vunnet QALY (exklusive indirekta kostnader) varierar mellan 105 300 och 136 700 kronor. Skillnaden mellan de två resultattabellerna ligger enbart i produktkostnaden, där den initiala kostnaden för det icke uppladdningsbara systemet är lägre än för det uppladdningsbara, men som sedan vägs upp något av kostnader för byte av antingen batteri hela systemet. Kostnaden per vunnet QALY drivs i stor utsträckning av den förbättring i livskvalitet som antas genereras av behandling med WaveWriter Alpha, jämfört med behandling med enbart CMM.

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario för laddningsbar WaveWriter Alpha

	WaveWriter Alpha	CMM	Skillnad
Produktkostnad inkl. relaterade sjukvårdskostnader*	237 679 kr	0 kr	237 679 kr
Läkemedelskostnader	39 783 kr	46 665 kr	-6 882 kr
Övriga sjukvårdskostnader	252 267 kr	254 369 kr	-2 102 kr
Indirekta kostnader	0 kr	527 424 kr	- 527 424 kr

Kostnader, totalt	529 729 kr	828 457 kr	-298 728 kr
Kostnader exkl. indirekta kostnader	529 729 kr	301 033 kr	228 696 kr
QALYs	5,64	3,47	2,17
Kostnad per vunnet QALY för WaveWriter Alpha (inkl. indirekta kostnader)			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för WaveWriter Alpha (exkl. indirekta kostnader)			105 267 kr

*Relaterade vårdkostnader inkluderar operationskostnader vid provstimuleringsperioden och vid permanent implantat, komplikationer samt uttagning av SCS-systemet.

Tabell 12. Resultat i företagets grundscenario för icke laddningsbar WaveWriter Alpha

	WaveWriter Alpha	CMM	Skillnad
Produktkostnad inkl. relaterade sjukvårdskostnader*	305 992 kr	0 kr	305 992 kr
Läkemedelskostnader	39 783 kr	46 665 kr	-6 882 kr
Övriga sjukvårdskostnader	252 267 kr	254 369 kr	-2 102 kr
Indirekta kostnader	0 kr	527 424 kr	- 527 424 kr
Kostnader, totalt	598 042 kr	828 457 kr	-230 415 kr
Kostnader exkl. indirekta kostnader	598 042 kr	301 033 kr	297 009 kr
QALYs	5,64	3,47	2,17
Kostnad per vunnet QALY för WaveWriter Alpha (inkl. indirekta kostnader)			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för WaveWriter Alpha (exkl. indirekta kostnader)			136 711 kr

*Relaterade vårdkostnader inkluderar operationskostnader vid provstimuleringsperioden och vid permanent implantat, batteri-byte eller byte av helt system, komplikationer samt uttagning av SCS-systemet.

6.1.3 Företagets scenarioanalyser

Företaget har själva identifierat de osäkerheter som finns i analysen och har därför dessutom inkluderat tre scenarioanalyser (scenario A-C) utöver grundscenariot.

Scenario A

Eftersom det inte finns några robusta data från direkt jämförande kliniska studier för WaveWriter Alpha eller tidigare versioner, har företaget tagit fram ett scenario som inkluderar kliniska effektdata från PROCESS-studien (Kumar et al.). I PROCESS var sannolikhet för att klara provstimuleringsperioden och att uppnå optimal behandlingseffekt lägre, samtidigt som sannolikhet för behandlingsavbrott var högre. Detta genererar en högre kostnad per vunnet QALY jämfört med grundscenariot; för laddningsbar WaveWriter Alpha uppgår den till cirka 158 000 kronor och för icke laddningsbar WaveWriter Alpha till cirka 193 700 kronor (se Tabell 13).

Antaganden som skiljer sig från företagets grundscenario:

- Sannolikhet för att klara provstimuleringsperioden: 73 %
- Sannolikhet för optimal smärtlindring: 59 %
- Sannolikhet för behandlingsavbrott (uttagning av systemet) efter sex månader: 3,2 %

Tabell 13. Resultat i företagets scenarioanalys A

		WaveWriter Alpha	CMM	Skillnad
Laddningsbar	Kostnader	511 352 kr	301 033 kr	210 319 kr
	QALYs	4,80	3,47	1,33

Kostnad per vunnet QALY				157 985 kr
Icke laddningsbar	Kostnader	558 834 kr	301 033 kr	257 201 kr
	QALYs	4,80	3,47	1,33
Kostnad per vunnet QALY				193 652 kr

Scenario B

I detta scenario används kostnader för vårdresurser och läkemedel motsvarande två år före SCS och två år efter SCS (till skillnad från ett år före och efter SCS, vilket används i grundscenariot), se Tabell 9 och 10. Resultatet i scenario B visar en lägre kostnad per vunnet QALY jämfört med grundscenariot, eftersom skillnaderna mellan tidsspännet två år före och efter SCS är lägre än ett år före och efter SCS. Kostnaden per vunnet QALY i scenario B uppgår till cirka 89 300 kronor för laddningsbar WaveWriter Alpha och cirka 120 800 för icke laddningsbar WaveWriter Alpha (se Tabell 14).

Tabell 14. Resultat i företagets scenarioanalys B

		WaveWriter Alpha	CMM	Skillnad
Laddningsbar	Kostnader	472 417 kr	278 326 kr	194 091 kr
	QALYs	5,64	3,47	2,17
Kostnad per vunnet QALY				89 339 kr
Icke laddningsbar	Kostnader	540 730 kr	278 326 kr	262 404 kr
	QALYs	5,64	3,47	2,17
Kostnad per vunnet QALY				120 783 kr

Scenario C

I scenario C justeras sannolikheten till behandlingsavbrott till den som observerades i tvärsnittsanalysen som baserades på data från Västra Götalands Regionen. Den årliga frekvensen för uttagande av SCS-system uppgick till 6 procent (till skillnad från 1,6 procent i grundscenariot). Företaget noterar att denna frekvens ligger närmare den som observerades i en större genomgång av journaler från 2010–2013 (n=955), i vilken den uppgick till 7,9 procent [20]. Kostnaden per vunnet QALY i scenario C uppgår till cirka 139 500 kronor för laddningsbar WaveWriter Alpha och cirka 159 500 för icke laddningsbar WaveWriter Alpha (se Tabell 15).

Tabell 15. Resultat i företagets scenarioanalys C

		WaveWriter Alpha	CMM	Skillnad
Laddningsbar	Kostnader	531 812 kr	301 033 kr	230 799 kr
	QALYs	5,12	3,47	1,66
Kostnad per vunnet QALY				139 458 kr
Icke laddningsbar	Kostnader	564 922 kr	301 011 kr	263 889 kr
	QALYs	5,12	3,47	1,66
Kostnad per vunnet QALY				159 466 kr

6.1.4 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har även utfört flera deterministiska känslighetsanalyser i syfte att undersöka enskilda parametrars påverkan på resultatet. Företagets tillvägagångssätt har varit att öka respektive minska varje parameter med +/- 20 procent i taget.

Med företagets tillvägagångssätt för laddningsbar WaveWriter Alpha varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 78 900 kronor och 157 800 kronor (grundscenario cirka 105 300

kronor). För icke laddningsbar WaveWriter Alpha varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 102 500 kronor och 204 800 kronor (grundscenario cirka 136 700 kronor). I Tabell 16 och 17 nedan redovisas endast de känslighetsanalyser med störst påverkan på resultatet (samtliga av företagets känslighetsanalyser redovisas i Bilaga 2).

De parametrar som påverkar resultatet mest är samma både laddningsbar och icke laddningsbar WaveWriter Alpha och allra störst påverkan har livskvalitetsvikterna. Eftersom behandlingseffekten för WaveWriter Alpha är större än för CMM, befinner sig fler patienter i detta hälsostadium vid behandling med WaveWriter Alpha och därmed påverkas kostnaden per vunnet QALY i högre utsträckning. Livskvaliteten vid suboptimal smärtlindring ger ett omvänt resultat, där en lägre vikt ger en lägre kostnad per vunnet QALY, eftersom detta främst påverkar CMM-armen, där fler patienter befinner sig till följd sämre behandlingseffekt, det vill säga färre uppnår optimal smärtlindring.

Även kostnaden för produkten påverkar resultatet i viss utsträckning, detta på grund av den relativt höga kostnaden jämfört med andra kostnader som ingår i analysen. För den icke laddningsbara är påverkan även kostnaden för byte av batteri eller hela systemet.

Slutligen är vårdrelaterade kostnader (exklusive läkemedel) en relativt känslig parameter i analysen, vilket även visades i företagets scenarioanalys C (inklusive läkemedel). Efter kostnader relaterade till insättning/utsättning/komplikationer av SCS-systemet är övriga vårdkostnader den högsta kostnadsposten. Läkemedelskostnader står för en relativt liten andel av de totala hälso- och sjukvårdskostnaderna.

Tabell 16. Företagets känslighetsanalyser för laddningsbar WaveWriter Alpha

Känslighetsanalyser		Kostnad per vunnet QALY	
		Grundscenario: 105 267 kr	
		-20%	+20%
Behandlingseffekt	Sannolikhet för att klara provstimuleringsperioden	113 051 kr	103 372 kr
	Sannolikhet för att uppnå optimal behandlingseffekt med WaveWriter Alpha	136 597 kr	85 628 kr
Livskvalitet	Optimal smärtlindring med komplikation	157 729 kr	78 927 kr
	Suboptimal smärtlindring med eller utan komplikation	91 128 kr	124 775 kr
Kostnader	Insättning av laddningsbar WaveWriter Alpha	90 540 kr	119 994 kr
	Vårdrelaterade kostnader för WaveWriter Alpha	85 536 kr	125 001 kr
	Vårdrelaterade kostnader för CMM	125 193 kr	85 344 kr

Tabell 17. Företagets känslighetsanalyser för icke laddningsbar WaveWriter Alpha

Känslighetsanalyser		Kostnad per vunnet QALY	
		Grundscenario: 136 711 kr	
		-20%	+20%
Behandlingseffekt	Sannolikhet för att klara provstimuleringsperioden	144 496 kr	134 816 kr
	Sannolikhet för att uppnå optimal behandlingseffekt med WaveWriter Alpha	177 401 kr	111 206 kr
Livskvalitet	Optimal smärtlindring med komplikation	204 846 kr	102 504 kr
	Suboptimal smärtlindring med eller utan komplikation	118 251 kr	162 049 kr
Kostnader	Insättning av icke laddningsbar WaveWriter Alpha	127 821 kr	145 605 kr
	Byte av batteri eller hela systemet	124 589 kr	148 836 kr
	Vårdrelaterade kostnader för WaveWriter Alpha	116 980 kr	156 445 kr
	Vårdrelaterade kostnader för CMM	156 638 kr	116 788 kr

6.1.5 Företagets kompletterande analys

Företaget har även skickat in en hälsoekonomisk modell där sannolikhet för att klara provstimuleringsperioden samt sannolikhet för optimal smärtlindring vid tre månader hämtas från studien COMBO i stället (observera att i LUMINA-studien uppmättes effekten vid sex månader efter permanent implantat). COMBO utvärderar en subgrupp av patienter med misslyckad ryggkirurgi som närmare beskriver den population som är aktuell i MTP-rådets beställning, men baseras också på ett mindre antal patienter (se mer i avsnitt 5.1.1).

Antaganden som skiljer sig i företaget kompletterande analys från grundscenarierna:

- sannolikhet för att klara provstimuleringsperioden är 85 %.
- sannolikhet för optimal smärtlindring vid tre månader är 88 %.

Resultat i företagets kompletterande analys

I Tabell 18 och Tabell 19 nedan redovisas resultatet av företagets kompletterande analyser. Företaget har inte inkluderat några känslighetsanalyser baserat på dessa resultat.

Tabell 18. Resultat i företagets kompletterande analys för laddningsbar WaveWriter Alpha

	WaveWriter Alpha	CMM	Skillnad
Produktkostnad inkl. relaterade sjukvårdskostnader*	221 555 kr	0 kr	221 555 kr
Läkemedelskostnader	40 435 kr	46 665 kr	-6 229 kr
Övriga sjukvårdskostnader	252 466 kr	254 369 kr	-1 903 kr
Indirekta kostnader	0 kr	527 424 kr	- 527 424 kr
Kostnader, totalt	514 456 kr	828 457 kr	-314 002 kr
Kostnader exkl. indirekta kostnader	514 456 kr	301 033 kr	213 422 kr
QALYs	5,89	3,47	2,43
Kostnad per vunnet QALY för WaveWriter Alpha (inkl. indirekta kostnader)			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för WaveWriter Alpha (exkl. indirekta kostnader)			87 827 kr

Tabell 19. Resultat i företagets kompletterande analys för icke laddningsbar WaveWriter Alpha

	WaveWriter Alpha	CMM	Skillnad
Produktkostnad inkl. relaterade sjukvårdskostnader*	283 393 kr	0 kr	283 393 kr
Läkemedelskostnader	40 435 kr	46 665 kr	-6 229 kr
Övriga sjukvårdskostnader	252 466 kr	254 369 kr	-1 903 kr
Indirekta kostnader	0 kr	527 424 kr	- 527 424 kr
Kostnader, totalt	576 294 kr	828 457 kr	-252 164 kr
Kostnader exkl. indirekta kostnader	576 294 kr	301 033 kr	275 260 kr
QALYs	5,89	3,47	2,43
Kostnad per vunnet QALY för WaveWriter Alpha (inkl. indirekta kostnader)			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för WaveWriter Alpha (exkl. indirekta kostnader)			113 275 kr

6.2 TLV:s känslighetsanalyser

Det föreligger flera osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys, däribland den största är den relativa behandlingseffekten som uppskattas genom en ojusterad indirekt jämförelse. Mot bakgrund av de stora osäkerheterna redovisar TLV inget eget grundscenario utan gör endast känslighetsanalyser baserat på företagets respektive grundscenario.

De känslighetsanalyser som TLV främst tagit fram rör den osäkra relativa behandlingseffekten för WaveWriter Alpha jämfört med CMM och tidshorisonten. Dessutom varierar sannolikheten för optimal smärtlindring med CMM med samma nivå som i företagets känslighetsanalyser, eftersom denna parameter saknades där.

Kostnaden för produkten och vårdrelaterade kostnader som uppstår i samband med insättning/uttagning eller vid komplikationer är en betydande parameter i analysen. För den laddningsbara WaveWriter Alpha är denna kostnad till stor del en engångskostnad vid insättning av systemet, medan för den icke laddningsbara med en uppskattad livslängd på fem år tillkommer en relativt stor kostnad vart femte år. Detta påverkas av den valda tidshorisonten om 15 år och TLV har därför valt att visa resultat för kortare tidshorisonter om fem och tio år.

TLV har även tagit fram känslighetsanalyser som rör vårdrelaterade kostnader som inte är kopplade till själva produkten, eftersom dessa är de med näst störst inverkan av alla kostnadsposter och dessutom osäkra i sammanhanget. Känslighetsanalyserna varierar vilka år före och efter SCS som används för att representera vårdkostnader vid CMM respektive WaveWriter Alpha. Till skillnad från företagets scenarioanalys B används olika år före och efter SCS.

Även om livskvalitetsvikterna är en källa till osäkerheter gör TLV inga ytterligare känslighetsanalyser över dessa än att variera företagets antagna vikter. Företaget har själv redovisat resultatet vid en minskning respektive ökning med 20 procent för varje livskvalitetsvikt.

6.2.1 Resultatet i TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser är baserade på företagets egna grundscenarier. Analyserna visar att tidshorisonten och livskvalitetsvikten vid suboptimal smärtlindring har högst påverkan på resultatet. Tidshorisonten är en känslig parameter eftersom behandling med WaveWriter Alpha innebär en hög, initial kostnad för produkten och vårdkostnader relaterade till produkten, medan nyttan ackumuleras över tid. Detta innebär att ju längre patienten antas behandlas med WaveWriter Alpha desto lägre blir kostnaden per vunnet QALY. Detta får särskilt stor inverkan på den laddningsbara WaveWriter Alpha som har ett högre initialt pris än den icke laddningsbara, men antas ha samma effekt. I företagets grundscenarier har den laddningsbara WaveWriter Alpha alltid en lägre kostnad per vunnet QALY, men TLV:s känslighetsanalyser visar att vid en tidshorisont om fem år skiftas detta och den icke laddningsbara WaveWriter Alpha får i stället en lägre kostnad per vunnet QALY.

Eftersom behandlingseffekten antas vara högre för behandling med WaveWriter Alpha jämfört med CMM, hamnar majoriteten av patienterna som inte får WaveWriter Alpha i hälsotillståndet för suboptimal smärtlindring. Livskvalitetsvikten för suboptimal smärtlindring är avsevärt lägre än för optimal smärtlindring, både med och utan komplikation, vilket innebär att detta får en stor påverkan på resultatet. I TLV:s känslighetsanalyser har livskvalitetsvikten för suboptimal respektive utebliven smärtlindring ökats med 20 och 50 procent, vilket ger en högre kostnad per vunnet QALY än i företagets grundscenario. Syftet med att öka livskvalitetsvikten i känslighetsanalyser är att redovisa den enskilda parameterns påverkan på resultatet, variationen av livskvalitetsvikterna som TLV använder i känslighetsanalysen bygger inte på någon studerad effekt av WaveWriter Alpha. Vikten för utebliven smärtlindring påverkar inte resultatet i någon större utsträckning eftersom de flesta patienterna befinner sig i hälsostadiet för optimal eller suboptimal smärtlindring.

Eftersom behandlingseffekten för behandlingsarmen med CMM inte varierades i företagets känslighetsanalyser inkluderas detta i TLV:s känslighetsanalyser i stället, med samma övre och undre spann som företagets övriga parametrar varierats i, det vill säga +/- 20 procent. Resultatet visar att denna parameter har en relativt liten påverkan på resultatet.

TLV:s variationer av vårdkostnader har en relativt liten påverkan på resultatet. Där skillnaden mellan vårdkostnader före och efter SCS (motsvarande CMM och WaveWriter Alpha i analysen) är som högst, blir kostnaden per vunnet QALY som lägst. Skillnaderna är som lägst när två år före jämförs mot ett år efter SCS, och som störst när ett år före jämförs mot två år efter SCS.

Eftersom kostnaden för kirurgi ansågs av TLV:s expert (NdRS) vara för låg, antas en högre kostnad i känslighetsanalyserna. Den högre kostnaden hämtas från en alternativ DRG-kod som kan vara relevant men har inte kunnat bekräftas av TLV:s expert. Kostnaden i TLV:s känslighetsanalys är drygt fem gånger så hög som företagets antagna kostnad, vilket innebär att resultatet kan betraktas som mycket konservativt.

TLV:s känslighetsanalyser redovisas i Tabell 20 och Tabell 21 nedan.

Tabell 20. Resultat av TLV:s känslighetsanalyser för laddningsbar WaveWriter Alpha

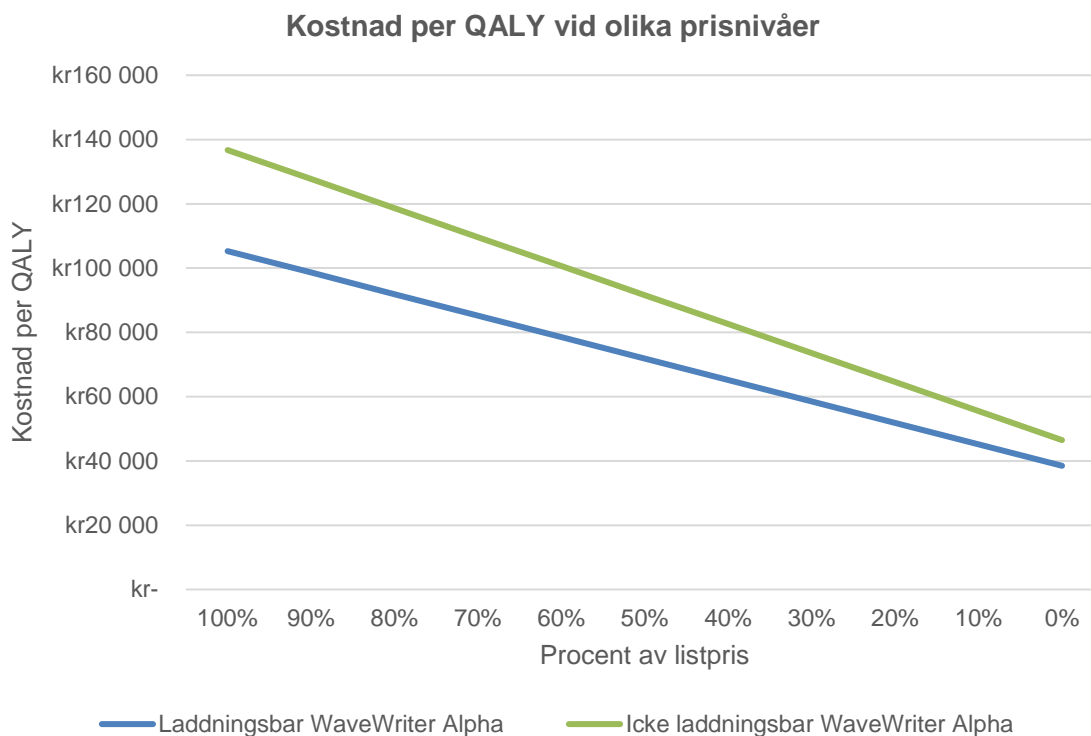
Parameter		+/- Kostnader	+/- QALYS	Kostnad per vunnet QALY
Företagets grundscenario				105 267 kr
Tidshorisont	5 år	220 326 kr	0,91	243 009 kr
	10 år	225 044 kr	1,62	138 896 kr
Behandlingseffekt	CMM -20% (7,27%)	228 696 kr	2,24	102 294 kr
	CMM +20% (10,91%)	228 696 kr	2,11	108 419 kr
	CMM enligt ITT (8,33%)	228 696 kr	2,20	104 005 kr
Livskvalitet	Suboptimal smärtlindring +20% (0,310)	228 696 kr	1,84	124 599 kr
	Suboptimal smärtlindring +50% (0,387)	228 696 kr	1,33	171 969 kr
	Utebliven smärtlindring +20% (0,202)	228 696 kr	2,17	105 204 kr
	Utebliven smärtlindring +50% (0,252)	228 696 kr	2,18	105 108 kr
Vårdkostnader	2 år före / 1 år efter SCS	248 013 kr	2,17	114 159 kr
	1 år före / 2 år efter SCS	174 769 kr	2,17	80 445 kr
	Kostnad för kirurgi vid insättning av SCS – provstimulering och permanent (79 555 kr)	346 022 kr	2,17	159 272 kr

Tabell 21. Resultat av TLV:s känslighetsanalyser för icke laddningsbar WaveWriter Alpha

Parameter		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad per vunnet QALY
Företagets grundscenario				136 711 kr
Tidshorisont	5 år	156 944 kr	0,91	173 101 kr
	10 år	235 723 kr	1,62	145 487 kr
Behandlingseffekt	CMM -20% (7,27%)	297 009 kr	2,24	132 850 kr
	CMM +20% (10,91%)	297 009 kr	2,11	140 804 kr
	CMM enligt ITT (8,33%)	297 009 kr	2,20	135 072 kr
Livskvalitet	Suboptimal smärtlindring +20% (0,310)	297 009 kr	1,84	161 817 kr
	Suboptimal smärtlindring +50% (0,387)	297 009 kr	1,33	223 337 kr
	Utebliven smärtlindring +20% (0,202)	297 009 kr	2,17	136 629 kr
	Utebliven smärtlindring +50% (0,252)	297 009 kr	2,18	136 505 kr
Vårdkostnader	2 år före / 1 år efter SCS	316 326 kr	2,17	145 603 kr
	1 år före / 2 år efter SCS	243 082 kr	2,17	111 889 kr
	Kostnad för kirurgi vid insättning av SCS – provstimulering och permanent (79 555 kr)	501 537 kr	2,17	230 855 kr

6.2.2 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I Figur 7 nedan redovisas kostnaden per vunnet QALY utifrån procent av listpris för båda produkterna. Eftersom produktkostnaden för det icke laddningsbara systemet har något större bäring på resultatet påverkas denna analys mer av prissänkningar än det laddningsbara systemet, även om skillnaden mellan de två fortfarande är relativt liten.



Figur 7. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer, baserat på företagets grundscenario för laddningsbar respektive icke laddningsbar WaveWriter Alpha

6.2.3 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är hög. Detta beror främst på den relativa effekten som uppskattas genom en ojusterad indirekt jämförelse och att den uppmätta effekten på produkten som utvärderas är baserad på en tidigare version av WaveWriter Alpha. Även om variation av ingående parametrar inte påverkar resultatet i särskilt stor utsträckning, blir resultatet svårtolkat eftersom det står på en ostadig grund från början. TLV bedömer därför att resultatet i analyserna bör tolkas med försiktighet, vilket är anledningen till att TLV inte har tagit fram något eget grundscenario.

6.3 Budgetpåverkan

Företaget har inte skickat in några uppgifter som rör budgetpåverkan. Företaget beskriver sjukdomsbördan vid neuropatisk smärta, och vid misslyckad ryggkirurgi i synnerhet, som hög. Det är framförallt indirekta kostnader i form av produktivitetsförluster som bidrar till samhällskostnaden.

6.4 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av osäkerheten kring relativ effekt har TLV inte tagit fram ett eget grundscenario för WaveWriter Alpha. De ingående parametrar som TLV identifierat som osäkra har företaget redovisat scenario- och känslighetsanalyser för. Osäkerheten ligger främst i en avsaknad på klinisk evidens för det specifika sjukdomsområdet samt övrig evidens för att stödja antaganden som görs i analysen. På grund av detta kan det vara nödvändigt att använda olika källor och göra flera antaganden än vanligt för att bygga upp en hälsoekonomisk analys. Däremot bör beslutsfattare göras medvetna om att detta i sin tur innebär att resultatet av samtliga analyser, såväl grundscenario som scenarioanalyser, blir mycket osäkert och bör tolkas med försiktighet.

Det förefaller vara av större vikt att inkludera behandlingstid när valet står mellan det laddningsbara systemet och det icke laddningsbara. För behandling av patienter under en kortare tid om cirka fem år, blir kostnaden per vunnet QALY lägre för det icke laddningsbara systemet, eftersom sannolikheten för att ett nytt batteri eller helt nytt system behöver sättas in är låg, samtidigt som den initiala kostnaden för produkten är lägre. Vid en behandlingstid om cirka tio år är det ingen större skillnad vad gäller kostnad per vunnet QALY, och vid ännu längre behandlingstid är det fördelaktigt med det laddningsbara systemet. Detta är under förutsättning att inga skillnader i behandlingseffekt föreligger mellan de två produkttyperna.

TLV kan konstatera att kostnaden per vunnet QALY i företagets analyser är relativt låg och att analysen inte påverkas i stor utsträckning av enskilda parametrar. Detta kan förklaras av att analysen i sig är robust, även om resultatet av analysen fortfarande bedöms vara mycket osäkert.

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.nationelltklinisktkunskapsstod.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] D. Abejon, T. Vancamp, and E. M. Monzon, "A Cost-Consequence Analysis Examining the Differences Between Non-Rechargeable and Rechargeable Systems," (in eng), *Anesth Pain Med*, vol. 10, no. 1, p. e100308, Feb 2020, doi: 10.5812/aapm.100308.
- [11] E. Veizi *et al.*, "Spinal Cord Stimulation (SCS) with Anatomically Guided (3D) Neural Targeting Shows Superior Chronic Axial Low Back Pain Relief Compared to Traditional SCS-LUMINA Study," (in eng), *Pain Med*, vol. 18, no. 8, pp. 1534-1548, Aug 1 2017, doi: 10.1093/pm/pnw286.
- [12] M. S. Wallace *et al.*, "Combination therapy with simultaneous delivery of spinal cord stimulation modalities: COMBO randomized controlled trial," (in eng), *Pain Manag*, vol. 13, no. 3, pp. 171-184, Mar 2023, doi: 10.2217/pmt-2022-0101.
- [13] 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," *Pain*, vol. 132, no. 1-2, pp. 179-88, Nov 2007, doi: 10.1016/j.pain.2007.07.028.
- [14] S. Hara *et al.*, "Effect of Spinal Cord Burst Stimulation vs Placebo Stimulation on Disability in Patients With Chronic Radicular Pain After Lumbar Spine Surgery: A

- Randomized Clinical Trial," (in eng), *Jama*, vol. 328, no. 15, pp. 1506-1514, Oct 18 2022, doi: 10.1001/jama.2022.18231.
- [15] 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. Cdo13756, Dec 2 2021, doi: 10.1002/14651858.CD013756.pub2.
- [16] 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. Cdo14789, Mar 7 2023, doi: 10.1002/14651858.CD014789.pub2.
- [17] 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.
- [18] NICE, "Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin," in "Technology appraisal guidance," 2008. [Online]. Available: www.nice.org.uk/guidance/ta159
- [19] 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.ob013e3181daccec.
- [20] J. P. Van Buyten *et al.*, "Therapy-Related Explants After Spinal Cord Stimulation: Results of an International Retrospective Chart Review Study," *Neuromodulation*, vol. 20, no. 7, pp. 642-649, Oct 2017, doi: 10.1111/ner.12642.

Bilagor

Bilaga 1 – Företagets registerstudie för vårdresursförbrukning

Bilaga 1 har belagts med sekretess i sin helhet (sida 39 – 44) med stöd av 30 kap 23§ OSL (2009:400)

Bilaga 2 – Företagets samtliga känslighetsanalyser

I Tabell 1a och 2a nedan redovisas företagets samtliga känslighetsanalyser så som de skickades in till TLV. De baseras på företagets respektive grundscenari.

Tabell 2a. Företagets samtliga känslighetsanalyser för laddningsbar WaveWriter Alpha

Model parameter	Input value			ICER	
	Base case	Lower	Upper	Base case: 105 267	
Probability of passing SCS trial	0.939	0.751	1.0	113 051	103 372
Probability of optimal pain relief WWA	0.73	0.584	0.876	136 597	85 628
Probability of complication					
WWA (≤ 6 months)	0.317	0.2536	0.38	104 905	105 627
WWA (annual > 6 months)	0.18	0.144	0.216	103 094	107 523
Annual risk of SCS failure > 6 months	0.016	0.0128	0.019	103 006	107 414
Utility - pain relief					
Optimal with complication	0.528	0.4224	0.634	107 627	102 999
Optimal without complication	0.598	0.4784	0.718	157 729	78 927
Suboptimal with or without complication	0.258	0.2064	0.310	91 128	124 775
No pain relief	0.168	0.1344	0.202	105 331	105 202
Costs in SEK					
SCS screening trial	51 268	41 014	61 522	100 547	109 987
Failed screening electrode removal	16 285	13 028	19 542	105 175	105 358
IPG implantation rechargeable	170 367	136 293	204 440	90 540	119 994
IPG explantation	16 285	13 028	19 542	105 032	105 502
IPG-related complication	10 525	8 420	12 630	103 159	107 374
Adjunct drug pain therapy WWA	3 217	2 574	3 860	102 248	108 288
Drug pain therapy CMM	3 891	3 113	4 669	108 923	101 614
Non-drug pain therapy WWA	21 004	16 803	25 205	85 536	125 001
Non-drug pain therapy CMM	21 210	16 968	25 452	125 193	85 344

WWA= WaveWriter Alpha, BC= base case, Lower = BC-20%, Upper=BC+20%, CMM= Conventional Medical Management, ICER=Incremental Cost Effectiveness Ratio, IPG=implanted pulse generator.

Tabell 2b. Företagets samtliga känslighetsanalyser för icke laddningsbar WaveWriter Alpha

Model parameter	Input value			ICER	
	Base case	Lower	Upper	Base case: 136 771	
				-20%	20%
Probability of passing SCS trial	0.939	0.751	1.0	144 496	134 816
Probability of optimal pain relief WWA	0.73	0.584	0.876	177 401	111 206
Probability of complication					
WWA (\leq 6 months)	0.317	0.2536	0.38	136 328	137 094
WWA (annual > 6 months)	0.18	0.144	0.216	134 466	139 045
Annual risk of SCS failure > 6 months	0.016	0.0128	0.019	135 161	138 179
Utility - pain relief					
Optimal with complication	0.528	0.4224	0.634	139 199	133 767
Optimal without complication	0.598	0.4784	0.718	204 846	102 504
Suboptimal with or without complication	0.258	0.2064	0.310	118 351	162 049
No pain relief	0.168	0.1344	0.202	136 795	136 629
Costs in SEK					
SCS screening trial	51 268	41 014	61 522	131 992	141 432
Failed screening electrode removal	16 285	13 028	19 542	136 621	136 804
IPG implantation non-rechargeable	102 867	82 294	123 440	127 821	145 605
IPG reimplantation/battery replacement	100 205	80 164	120 246	124 589	148 836
IPG explantation	16 285	13 028	19 542	136 478	136 948
IPG-related complication	10 525	8 420	12 630	134 605	138 820
Adjunct drug pain therapy WWA	3 217	2 574	3 860	133 693	139 733
Drug pain therapy CMM	3 891	3 113	4 669	140 367	133 058
Non-drug pain therapy WWA	21 004	16 803	25 205	116 980	156 445
Non-drug pain therapy CMM	21 210	16 968	25 452	156 638	116 788

WWA= WaveWriter Alpha, BC= base case, Lower = BC-20%, Upper=BC+20%, CMM= Conventional Medical Management, ICER=Incremental Cost Effectiveness Ratio, IPG=implanted pulse generator.