

Nationella riktlinjer för vård vid Parkinsons sjukdom

Hälsoekonomisk modellrapport
Bilaga

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

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats.



The Swedish Institute
for Health Economics
Institutet för Hälsa-
och Sjukvårdsekonomi

MODELLRAPPORT

Kostnadseffektivitetsmodell för avancerade behandlingar vid Parkinsons sjukdom

Apomorfinpump, Duodopapump och DBS jämfört med
optimerad tablettbehandling

Johanna Svensson, Ulf Persson, Emelie Andersson

2015-08-20

Kontaktperson

Johanna Svensson, js@ihe.se

Box 2127 | Visit: Råbygatan 2
SE-220 02 Lund | Sweden
Phone: +46 46-32 91 00
Fax: +46 46-12 16 04
E-mail: info@ihe.se
www.ihe.se
Org nr 556186-3498
Vat no SE556186349801

Innehåll

Bakgrund	3
Metod	3
Modellstruktur	3
Behandlingseffekt.....	4
Kostnader	5
Livskvalitet.....	7
Resultat.....	8
Apomorfinpump.....	8
Duodopapump.....	8
DBS	9
Diskussion.....	9
Referenser	9

Bakgrund

IHE arbetar på uppdrag av Socialstyrelsen med hälsoekonomiskt beslutsunderlag inom projektet Nationella riktlinjer för Parkinsons och MS. Syftet med denna studie är att utvärdera kostnadseffektiviteten hos de tre avancerade terapierna apomorfinpump, Duodopapump samt DBS. Jämförelsealternativ för alla tre avancerade terapier är optimerad tablettbehandling. Denna rapport beskriver modellen som används samt redovisar resultat av utvärderingarna.

För att analysera kostnader i förhållande till effekter hos de avancerade Parkinsonsbehandlingarna används en kostnads-nytto-modell applicerad på svenska förhållanden. I tre separata analyser analyseras var och en av de avancerade behandlingarna jämfört med optimerad tablettbehandling. I modellen simuleras kostnader, livskvalitet och levnadsår över en femårsperiod beroende på behandlingsval. Livskvaliteten vägs ihop med levnadsåren till kvalitetsjusterade levnadsår (så kallade QALYS från engelskans "Quality-Adjusted Life Years"), ett vanligt effektmått i hälsoekonomiska utvärderingar.

Modellen som används utvecklades i samband med TLV-ansökan för Duodopa [1]. Sedan dess har den grundläggande modellstrukturen applicerats på andra avancerade behandlingar och länder och publicerats ett flertal gånger [2-4]. Här har modellen tillämpats med ett svenskt samhällsperspektiv. Samma modell används för de tre terapierna vilket gör det lättare att jämföra resultaten.

Tillståndsbeskrivningen är samma för de tre terapierna (Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer) men i klinisk praxis är patientgrupperna aktuella för de olika behandlingarna inte helt och hållet överlappande. Till exempel är DBS inte lämpligt för patienter i hög ålder eller patienter som redan utvecklat demens. Uttalad demens är en kontraindikation även för pumpterapierna. Vid pumpterapi är det viktigt att fastställa att patienterna själva eller med hjälp av anhöriga eller vårdpersonal kan hantera pumpen. I analyserna differentieras patientpopulationer genom att simulera yngre patienter i DBS-analysen än vid pumpterapierna.

Metod

Modellstruktur

Den hälsoekonomiska modellen är en Markov-modell där patienter förflyttar sig mellan hälsotillstånd och ackumulerar kostnader och livskvalitetsjusterade levnadsår. De 21 hälsotillstånden är kombinationer av Hoehn & Yahr stadie (HY) 1-5 och tid i off (0-25%, 26-50%, 51-75%, 76-100%) samt död. För varje hälsotillstånd finns en genomsnittskostnad för att befinna sig en cykel i hälsotillståndet och en livskvalitetsvikt. Modellen körs i tre applikationer; apomorfinpump, Duodopapump och DBS. Samtliga avancerade terapier jämförs mot optimerad tablettbehandling. Transitionssannolikheter styr förflyttningen mellan hälsotillstånd. Efter en initial förbättring till följd av avancerad terapi är endast förflyttning till ett sämre hälsotillstånd möjlig. Modellen innehåller sannolikheter för patienter behandlade med optimerad tablettbehandling att förflytta sig mellan hälsotillstånd, se tabell 1. Sannolikheterna för förflyttning mellan HY-steg och tid i off intervall är oberoende av varandra. Modellens tidshorisont är 5 år, cykellängden 6 månader. I alla analyser diskonteras kostnader och hälsoeffekter med 3% per år.

Tabell 1. Förflyttningssannolikheter

Förflyttning	Sannolikhet	Källa
HY 1 → HY 2	0.118	[2, 5]
HY 2 → HY 3	0.04	
HY 3 → HY 4	0.159	
HY 4 → HY 5	0.148	
Tid i off 0-25% → 26-50%	0.127	[6, 7]
Tid i off 26-50% → 51-75%	0.074	
Tid i off 51-75% → 76-100%	0.043	
HY 1 → Död	0.005	[8]
HY 2 → Död	0.010	
HY 3 → Död	0.020	
HY 4 → Död	0.070	
HY 5 → Död	0.225	

Behandlingseffekt

Avancerad behandling ger en initial effekt, det vill säga en förbättring av tid i off och HY-stadie jämfört med standardbehandling. I följande cykler är en förbättring inte längre möjlig.

Apomorfinpump

Underlaget för att bedöma effekten av apomorfinpump är begränsat. I studier är tid i off dock ett vanligt effektmått och man kan se en minskning med mellan 1,5 till 7 timmar per dag, eller en minskning med mellan 38 och 80% av tid i off under vaken tid. Kliniska experter menar att behandling med apomorfinpump inte reducerar tid i off riktigt lika effektivt som Duodopapump eller DBS-behandling. I analysen antas att patienter behandlade med apomorfinpump får en initial effekt på tid i off från 5h per dag till 2 h per dag, det vill säga en minskning med 60% [9]. I brist på underlag antas behandling med apomorfinpump ge samma initiala effekt på HY och samma långtidseffekt på tid i off som Duodopa (se nedan). Genomsnittsåldern för att initiera apomorfinpump antas vara 69 år enligt kommunikation med kliniska experter. Sannolikheten att avsluta behandling är 12,5% per cykel (antagande från kliniska experter), därefter får patienten optimerad tablettbehandling.

Duodopapump

Effekten av Duodopa har studerats i ett flertal mindre studier. Tid i off är ett vanligt effektmått i Duodopa-studier. Man har visat på minskningar i tid i off med ca 2-6 timmar per dag, eller 30-90% av tid i off under vaken tid. HY är sällan eller aldrig ett effektmått i studierna men det finns stöd för att Duodopa förbättrar HY [10]. HY-skalan kan i detta sammanhang även ses som en approximation för andra Parkinsons symtom än tid i off (motoriska och icke-motoriska) som inte explicit modelleras.

Analysens initiala effekt på tid i off baseras på en studie där studiedeltagarnas tid i off minskade med 89%, från i genomsnitt 4,5 h per dag till i genomsnitt 0,5 h per dag [11]. Analysen innehåller även en initial förbättring i HY på i genomsnitt 0,38 steg på HY skalan tagen från en analys av HY i tre Duodopa-studier [10]. Före Duodopainitiering antas hälften av kohorten befinna sig i HY 3 och hälften i HY 4. Vidare antas att patienter i Duodopa-armen har en 50% lägre försämringstakt i tid i off jämfört med patienter behandlade med optimerad tablettbehandling. Antagandet stöds av en studie som visade på långtidseffekter med positiv effekt på tid i off även 4-7 år efter att Duodopa initierats [12].

Duodopa startas hos patienter som i genomsnitt är 69 år gamla (enligt kommunikation med kliniska experter). Alla patienter i Duodopa-armen genomgår test med näs-sond. Det antas att 15% inte går vidare till PEG-operation och får därmed behandlas med optimerad tablettbehandling istället för Duodopa. Under resterande cykler antas att 4% per cykel slutar med Duodopa och övergår till tablettbehandling. Efter avslutad Duodopa behandling får patienten optimerad tablettbehandling.

DBS

Effekten av DBS har studerats i flera studier. Varken tid i off eller HY brukar presenteras som effektmått men effekten av DBS på tid i off kan enligt kliniska experter antas vara i nivå med effekten av Duodopa. Initial effekt på HY tas från en kostnads-effektanalys av DBS jämfört med optimerad tablettbehandling som i sin tur baseras på en klinisk prövning av DBS [2, 13]. Den initiala HY förbättringen är större än för Duodopa, i genomsnitt 1 steg på HY skalan. För tid i off antas samma initiala och långtids- effekt för DBS jämfört med optimerad tablettbehandling som för Duodopa jämfört med optimerad tablettbehandling. DBS initieras ofta på något yngre patienter, därför är genomsnittsåldern på patienter 60 år. Under första cykeln antas att 10% inte genomgår operation efter initiala tester. Under följande cykler är sannolikheten 2% att avsluta DBS-behandling (per cykel). Efter behandlingsavslut får patienten optimerad tablettbehandling. Antaganden om behandlingsavslut har tagits från en publicerad kostnadseffektivitetsmodell [2].

Kostnader

Kostnader förknippade med de tre avancerade terapierna kan delas upp i kostnader för att initiera behandling (uppstår under första cykeln) och löpande kostnader (uppstår under alla cykler som patienten står på behandling). Kostnader för de avancerade terapierna beskrivs nedan i tabellerna 2-4. Behandlingsspecifika kostnader, det vill säga resursåtgång för initiering, uppföljning och löpande behandlingskostnader vid avancerad terapi är skattade av Håkan Widner vid Skånes Universitetssjukhus.

Utöver kostnader specifikt förknippade med behandlingen och kostnader för att hantera komplikationer och biverkningar finns kostnader som uppstår på grund av Parkinsonsjukdomen. De innefattar direkta sjukvårdsrelaterade (slutenvård, besök till läkare och annan vårdpersonal i öppenvården, hemsjukvård samt transport till och från vårdbesök), särskilt boende, professionell vård (hemtjänst och personlig assistans), informell vård (från anhöriga), och indirekta kostnader (produktivitetsförluster för patienter yngre än 65 år). Dessa kostnader antas variera med hälsotillstånd och hämtas från DAPHNE-studien [1, 14]. Kostnad per hälsotillstånd skattades genom en regression. Alla kostnader är i 2015 års prisnivå.

Optimerad tablettbehandling

Behandlingsstrategi för patienter med optimerad tablettbehandling är skattad av Håkan Widner, Skånes Universitetssjukhus. Patienterna antas få Levodopabaserad behandling med tillägg av COMT-hämmare, dopaminagonist, MAO-B hämmare och/eller amantadin. Kostnaden för behandling under en cykel (6 månader) är 13 900 kr.

Apomorfinpump

Behandling med apomorfinpump antas startas under det att patienten är inskriven i slutenvården. Även om det är möjligt att starta terapin i öppenvården, det vill säga utan inläggning, så är det ännu inte standardförfarande.

Tabell 2. Apomorfinpump – initieringskostnader och löpande kostnader

Resursåtgång förknippad med initiering av terapi	Engångskostnad
Tester och bedömning av patient (inneliggande 4 dagar)	34 214
Initiering av apomorfinpumpterapi, inneliggande 5 dagar. Inklusiv läkemedelspump	53 864
Löpande resursåtgång	Kostnad per cykel (6 månader)
Uppföljning (besök och telefonkontakt med läkare och sjuksköterska)	6 416
Apomorfin (antagande 20 ml /dag)	83 622
Infusionsset, ampuller, connectorer	25 000
Övrig anti-parkinson tablettbehandling	1 806
Komplikationer och biverkningar (behandling med clozapin mot psykos/hallucinos samt blodprover för 75% av patienterna)	2 259

Duodopapump

Före terapi med Duodopapump initieras, testas om patienten tolererar Duodopa genom en näs-sond. Även Duodopa är möjligt att initiera genom öppenvården, men inskrivning i slutenvården under 1-2 veckor är vanligare. Här antas 10 dagars slutenvård. Själva pumpen med tillbehör tillhandahålls kostnadsfritt från företaget som marknadsför infusionsgelen, det vill säga kostnaden för pumpen är inbakad i priset på Duodopa. Det finns en kassationskostnad förknippad med Duodopa eftersom den gel som inte förbrukas under en dag behöver kastas. I analysen antas att 90% förbrukar 1 kassett per dag och att 10% förbrukar 2 kassetter per dag.

Tabell 3 Duodopapump – initieringskostnader och löpande kostnader

Resursåtgång förknippad med initiering av terapi	Engångskostnad
Tester och bedömning av patient (inneliggande 4 dagar)	34 214
Inläggning av näs-sond (inneliggande 4 dagar)	27 037
Initiering av Duodopa med PEG, inneliggande 2 dagar. Läkemedelspump kostnadsfritt från företaget	31 635
Allvarlig komplikation som leder till 1 månads inläggning (antas för 1%)	2 500
Löpande resursåtgång	Kostnad per cykel (6 månader)
Uppföljning (besök och telefonkontakt med läkare och sjuksköterska)	5 170
Duodopa	196 592
Övrig anti-parkinson tablettbehandling	652
Pump-relaterade komplikationer	2 829

DBS

DBS-behandling innebär intrakraniell kirurgi för att sätta elektroder och batteri på plats, patienten är därmed alltid inlagd i slutenvården vid initiering av DBS. I analysen antas 12 dagars slutenvård varav ett dygn på NIVA (neurokirurgens intensivvårdsavdelning). DBS-operation föregås av ett antal tester

för att säkerställa att terapin är lämplig för patienten. De löpande kostnaderna förknippade med DBS är relativt små och består av kostnader för uppföljning, viss oral anti-parkinson behandling samt batteribyte (vart femte år).

Tabell 4 DBS – Initieringskostnader och löpande kostnader

Resursåtgång förknippad med initiering av terapi	Engångskostnad
Tester och bedömning av patient (inneliggande 6 dagar)	57 190
Operation inklusive DBS device (inneliggande 6 dagar)	216 100
Programmering av DBS	31 838
Allvarlig komplikation som leder till 1 månads inläggning (antas för 1%)	2 500
Löpande resursåtgång	Kostnad per cykel
Uppföljning (besök och telefonkontakt med läkare och sjuksköterska)	6 405
Övrig anti-parkinson tablettbehandling	1 629
Batteribyte vart 5e år (kostnad per cykel)	9 743

Livskvalitet

I modellen varierar livskvalitetsvikt med hälsotillstånd (det vill säga ju högre HY och mer tid i off, desto sämre livskvalitet). Livskvalitetsvikter för hälsotillstånd för HY3-5 hämtas från DAPHNE och skattas från EQ-5D med UK-tariffen [3]. För hälsotillstånd HY 1-2 används livskvalitetsvikter från en publicerad kostnadseffektivitets studie [2]. Livskvalitetsvikten är ett tal mellan 0 och 1 (vilket representerar död respektive full hälsa). Även negativa tal är möjliga och tolkas då som att hälsotillståndet är värre än döden. De genomsnittliga vikterna per hälsotillstånd redovisas i tabell 5.

Tabell 5 Livskvalitetsvikter per hälsotillstånd

	Tid i off 0-25%	Tid i off 26-50%	Tid i off 51-75%	Tid i off 76-100%	Källa
HY 1	0,74	0,68	0,64	0,52	[2]
HY 2	0,72	0,72	0,66	0,49	
HY 3	0,643	0,555	0,467	0,379	[3]
HY 4	0,387	0,299	0,211	0,123	
HY 5	0,131	0,043	-0,045	-0,133	

Modellen inkluderar även en livskvalitetsförlust för nära anhöriga på grund av patientens Parkinsonsjukdom [15]. Den antas vara aktuell för patienter med HY 3 och sämre. Se tabell 6.

Tabell 6. Livskvalitetsminskning för anhörig på grund av patientens sjukdom.

Patientens hälsotillstånd	Andel patienter med anhörig som drabbas	Livskvalitetsminskning för anhörig
HY 3	78%	-0,036
HY 4	80%	-0,071
HY 5	100%	-0,107

Resultat

Apomorfinpump

Apomorfinpump ger en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) jämfört med optimerad tablettbehandling på drygt 300 000 kr. Se tabell 7. Under modellens 5 årsförlopp beräknas patienter stå på Apomorfinpump i genomsnitt i 2,2 år.

Tabell 7. Resultat apomorfinpump vs. Optimerad tablettbehandling

	Apomorfinpump	Optimerad tablettbehandling	Skillnad
Kostnader			
Behandlingsrelaterade	641 898	93 693	548 205
Övriga direkta sjukvårdskostnader	176 724	195 244	-18 520
Särskilt boende	47 750	43 942	3 807
Professionell vård	646 345	1 086 800	-440 456
Informell vård	158 154	222 730	-64 575
Produktivitetsbortfall	1 662 201	1 491 285	170 916
Totala kostnader	3 333 071	3 133 695	199 377
Levnadsår	3,66	3,37	0,29
QALYs	1,51	0,89	0,62
Kostnad per QALY			321 133

Duodopapump

Duodopapump ger en hög kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) jämfört med optimerad tablettbehandling på drygt 800 000 kr. Se tabell 8. Under modellens 5 årsförlopp beräknas patienter stå på Duodopa i genomsnitt i 3 år.

Tabell 8. Resultat Duodopapump vs. Optimerad tablettbehandling

	Duodopa	Optimerad tablettbehandling	Skillnad
Kostnader			
Behandlingsrelaterade	1 258 551	94 259	1 164 293
Övriga direkta sjukvårdskostnader	170 636	197 232	-26 596
Särskilt boende	64 553	50 344	14 208
Professionell vård	567 270	1 113 752	-546 482
Informell vård	134 879	227 603	-92 724
Produktivitetsbortfall	1 673 783	1 475 684	198 100
Totala kostnader	3 869 672	3 158 873	710 799
Levnadsår	3,73	3,39	0,34
QALYs	1,75	0,87	0,88
Kostnad per QALY			808 975

DBS

DBS är både mer effektivt och mindre kostsamt jämfört med optimerad tablettbehandling. Se tabell 9. Under modellens 5 årsförlopp beräknas patienter behandlas med DBS i genomsnitt i 3,3 år.

Tabell 9. Resultat DBS vs. Optimerad tablettbehandling

	DBS	Optimerad tablettbehandling	Skillnad
Kostnader			
Behandlingsrelaterade	420 296	90 388	329 908
Övriga direkta sjukvårdskostnader	167 246	191 478	-24 232
Särskilt boende	49 461	42 112	7 348
Professionell vård	408 928	1 124 282	-715 354
Informell vård	128 929	212 341	-83 413
Produktivitetsbortfall	1 772 261	1 451 653	320 608
Totala kostnader	2 947 119	3 112 254	-165 135
Levnadsår	3,87	3,25	0,62
QALYs	2,08	0,86	1,22
Kostnad per QALY			Dominant

Diskussion

Modellanalysen visar att kostnadseffektiviteten skiljer sig åt mellan de tre avancerade Parkinsonterapierna jämfört med optimerad tablettbehandling. DBS dominerar jämförelsealternativet, det vill säga det ger både större nytta och kostar mindre från ett samhällsperspektiv. Apomorfinpump har en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår medan Duodopapump beräknas ha en hög kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Skillnaden i resultaten mellan terapierna beror delvis på skillnader i effektskattningar men främst på skillnader i kostnader – över en femårsperiod kostar DBS minst och Duodopa mest.

Referenser

1. Willis, M., et al., *Reducing uncertainty in value-based pricing using evidence development agreements: the case of continuous intraduodenal infusion of levodopa/carbidopa (duodopa(R)) in sweden*. Appl Health Econ Health Policy, 2010. **8**(6): p. 377-86.
2. Eggington, S., et al., *The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease*. J Neurol, 2014. **261**(1): p. 106-16.
3. Lowin, J., et al., *A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK*. J Med Econ, 2011. **14**(5): p. 584-93.
4. Walter, E. and P. Odin, *Cost-effectiveness of continuous subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease in the UK and Germany*. J Med Econ, 2015. **18**(2): p. 155-65.

5. Zhao, Y.J., et al., *Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times*. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2010. **25**(6): p. 710-6.
6. Palmer, C., et al., *Cost effectiveness of treatment of Parkinson's disease with entacapone in the United States*. *Pharmacoeconomics*, 2002. **20**(9): p. 617-628.
7. Palmer, C., et al., *Patient preferences and utilities for 'off-time' outcomes in the treatment of Parkinson's disease*. *Qual Life Res.*, 2000. **9**(7): p. 819-827.
8. Davey, P., et al., *Cost-effectiveness of pergolide compared to bromocriptine in the treatment of Parkinson's disease: a decision-analytic model*. *Value Health*, 2001. **4**(4): p. 308-315.
9. Di Rosa, A.E., et al., *Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease*. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2003. **24**(3): p. 174-5.
10. Munro Neville, A., et al., *Treatment of advanced Parkinson's disease with levodopa/carbidopa intestinal gel is associated with improvements in Hoehn and Yahr stage*. *Parkinsonism & related disorders*, 2012. **18**(5): p. 686-7.
11. Antonini, A., et al., *Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome*. *Mov Disord*, 2007. **22**(8): p. 1145-1149.
12. Nilsson, D., D. Nyholm, and S. Aquilonius, *Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease--long-term experience*. *Acta Neurol Scand.*, 2001. **104**(6): p. 343-348.
13. Deuschl, G., et al., *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. *The New England journal of medicine*, 2006. **355**(9): p. 896-908.
14. Palhagen, S.E., et al., *Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease*. *Acta neurologica Scandinavica*, 2012. **126**(6): p. e29-33.
15. Martínez-Martín, P., et al., *Caregiver burden in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2007. **22**(7): p. 924-931.