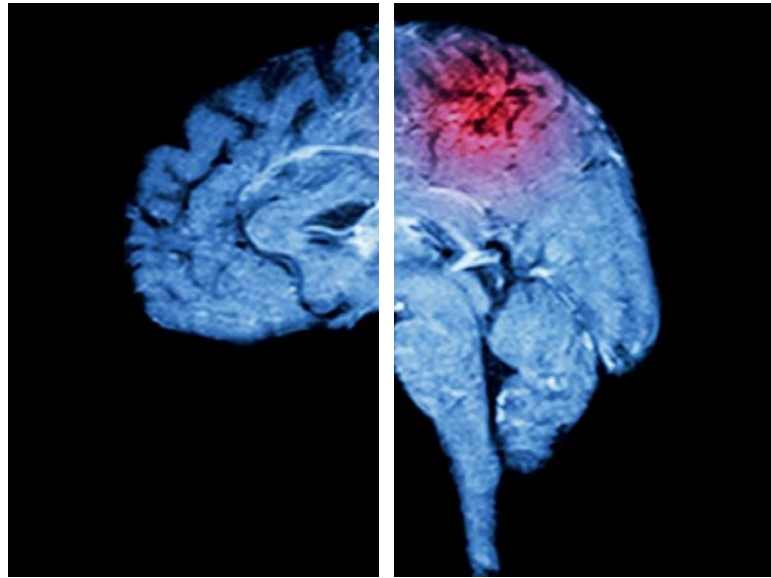


2016



Mekanisk trombektomi ved akutt hjerneinfarkt - del 2

Helseøkonomisk evaluering

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Kunnskapscenteret
Tittel	Mekanisk trombektomi ved akutt hjerneinfarkt del 2. Helseøkonomisk evaluering.
English title	Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke, part 2. Health economic evaluation.
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Anna Stoinska-Schneider, <i>helseøkonom, Folkehelseinstituttet</i> Bjarne Robberstad, <i>seniorforsker, Folkehelseinstituttet</i> Brynjar Fure, <i>forskningsleder, Folkehelseinstituttet</i>
ISBN	978-82-8082-803-3
Prosjektnummer	1057
Publikasjonstype	Metodevurdering, Helseøkonomisk evaluering.
Antall sider	32 (39 inklusiv vedlegg og referanseliste)
Oppdragsgiver	Bestillerforum RHF
Emneord(MeSH)	Mechanical thrombectomy; Acute ischemic stroke; Cost-effectiveness analysis
Sitering	Stoinska-Schneider A, Robberstad B, Fure B. Mekanisk trombektomi ved akutt hjerneinfarkt del 2. Helseøkonomisk evaluering. [Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke, part 2. Health economic evaluation.] Rapport –2016. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.
Forsidebilde	Colourbox.com

Innhold

INNHold	2
HOVEDBUdSKAP	3
SAMMENDRAG	4
KEY MESSAGES	6
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	7
FORORD	9
PROBLEMSTILLING	11
METODE	12
Generelt	12
RESULTATER	22
DISKUSJON	30
KONKLUSJON	32
VEDLEGG	33
REFERANSER	37

Hovedbudskap

Vi har utført en kostnadseffektivitetsanalyse av mekanisk trombektomi som tilleggsbehandling til trombolyse sammenlignet med trombolyse alene ved akutt hjerneinfarkt på grunn av storkarokklusjon. Våre funn var:

- Trombektomi gir flere kvalitetsjusterte leveår enn trombolyse alene
- Trombektomi er forbundet med noe høyere kostnader enn trombolyse alene i livtidsperspektivet
- Tilleggsbehandling med trombektomi er kostnadseffektiv og gir en kostnadseffektivitetsbrøk på 12 034 kroner per vunnet kvalitetsjustert leveår sammenlignet med trombolyse alene
- Gitt våre antakelser om investering på ti millioner kroner til etablering av trombektomi ved to nye sentra og at alle pasienter behandles raskere enn fem timer fra symptomsdebut, var kostnadseffektivitetsbrøken lik 77 233 kroner per vunnet kvalitetsjustert leveår
- Sensitivitetsanalyser viser at kostnadsparametere forbundet med behandling, oppfølging, omsorg og pleie av pasienter etter hjerneinfarkt hadde størst påvirkning på resultatene
- Dersom vi behandler tre ganger så mange pasienter med trombektomi, vil det medføre en merkostnad for helsetjenesten på ca. 18 millioner kroner. Dette forutsetter at kapasiteten for behandling er tilstrekkelig.

Tittel:

Mekanisk trombektomi ved akutt hjerneinfarkt del 2. Helseøkonomisk evaluering.

Publikasjonstype:

Helseøkonomisk evaluering

En helseøkonomisk evaluering er resultatet av å

- utvikle en helseøkonomisk modell for å vurdere ressursbruk og helseeffekt av tiltak og
- bruke modellen til å vurdere om ressursbruken knyttet til tiltaket står i et rimelig forhold til effekten.

Hvem står bak denne rapporten?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum RHF

Sammendrag

Innledning

Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet fikk i oppdrag å utarbeide en fullstendig metodevurdering om bruk av mekanisk trombektomi sammenliknet med standard behandling med trombolyse alene for akutt hjerneslag. Første del av metodevurderingen omfattet effekt, sikkerhet, kostnader knyttet til prosedyren, organisatoriske og etiske aspekter av trombektomi som rutinemessig behandling, og ble publisert i mai 2016. Ifølge denne rapporten er mekanisk trombektomi en effektiv og sikker behandlingsform for pasienter med akutt hjerneinfarkt med okklusjon av store blodkar. Sannsynligheten for funksjonstap målt etter 90 dager er mindre etter trombektomi enn ved standardbehandling med trombolyse alene. Tiltak rettet mot implementering av trombektomi som rutinemessig behandlingstilbud vil medføre investeringer, og det er derfor nødvendig med en fullstendig økonomisk evaluering for å vurdere om merkostnadene er rimelige i forhold til behandlingens mereffekt.

Metode

Vi utførte en kostnadseffektivitetsanalyse (cost-utility analysis, CUA). Kostnader ble uttrykt i norske kroner og helseeffekter ble uttrykt i kvalitetsjusterte leveår (QALY). Vi gjorde analysene i helsetjenesteperspektivet. Ved hjelp av programvaren TreeAge Pro ©2016 utviklet vi en Markov-type analytisk modell, der en tenkt gruppe (kohort) pasienter ble fulgt med hensyn til helseeffekter og kostnader over en tidsperiode. Resultatene ble uttrykt som inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøker. Usikkerhet ble utredet gjennom enveis sensitivitetsanalyser (Tornado diagram) og probabilistisk analyse utført som Monte Carlo simulasjon med 10 000 iterasjoner. I tillegg ble det utført en scenarioanalyse der vi la inn antakelser om investeringskostnader på 10 millioner kroner til etablering av to nye sentra, bedret tilgjengelighet av behandlingen og behandlingstart innen fem timer etter symptomdebut.

Vi har også utført en analyse av budsjettmessige konsekvenser av implementering av trombektomi som rutinemessig behandling basert på resultater fra kostnadseffektivitetsanalysen.

Resultat

Resultater av standardanalysen viste at:

- Behandling med trombektomi gav flere kvalitetsjusterte leveår enn trombolyse alene

- Trombektomi var forbundet med noe høyere kostnader enn trombolyse alene i livtidsperspektivet
- Gjennom et livsløp gav tilleggsbehandling med trombektomi en kostnadseffektivitetsbrøk på 12 034 kroner per vunnet kvalitetsjustert leveår sammenlignet med trombolyse alene

I scenarioanalysen antok vi investeringskostnader på 10 millioner kroner til etablering av tilbudet ved to nye sentra samt raskere behandling til alle pasienter (under fem timer fra symptomdebut), og fant at:

- Behandling med trombektomi førte til flere kvalitetsjusterte leveår enn trombolyse alene
- Trombektomi var forbundet med høyere kostnader enn trombolyse alene i livtidsperspektivet
- Kostnadseffektivitetsbrøk i livtidsperspektivet var 77 233 kroner per vunnet QALY

Resultater av sensitivitetsanalyser indikerer at kostnadsparametere forbundet med behandling, oppfølging, omsorg og pleie av pasienter etter hjerneinfarkt hadde størst påvirkning på resultatene.

Omtrent 150 pasienter behandles med trombektomi årlig i Norge. Budsjettvirkningsanalysen viste at det å øke antall behandlede pasienter til 450 vil medføre en merkostnad for helsetjenesten på ca. 18 millioner kroner, forutsatt tilstrekkelig kapasitet.

Diskusjon

Våre analyser viser at kostnadsestimatene har størst påvirkning på resultatene. Samtidig mangler vi en del estimater beregnet for Norge, særlig langsiktige kostnader av oppfølging, pleie og omsorg av pasienter etter hjerneslag der pasientene har forskjellig grad av funksjonstap.

Konklusjon

Vår kostnadseffektivitetsanalyse indikerer at behandling med trombektomi som tilleggsbehandling er kostnadseffektiv sammenlignet med standardbehandling alene for pasienter med akutt hjerneinfarkt med okklusjon i store blodkar.

Key messages

We have performed a cost-utility analysis (CUA) of mechanical thrombectomy in addition to standard treatment with thrombolysis compared with thrombolysis alone, in acute large vessel ischemic stroke. We found the following:

- In our model thrombectomy was associated with more quality-adjusted life-years
- Treatment with thrombectomy was somewhat more costly than standard treatment in lifetime perspective
- Thrombectomy is a cost-effective treatment compared with standard treatment with the incremental cost per quality-adjusted life-year (QALY) gained at 12,034 kroner over a lifetime period
- With assumptions about 10 million kroner in investment costs for establishing of to new treatment centres and treatment of all eligible patients within five hours from symptom onset, the incremental cost per QALY gained was 77,233 kroner per QALY gained
- Results of our sensitivity analysis indicate that cost parameters related to treatment and care of patients had the greatest impact on the results
- Tripling in the number of patients treated with thrombectomy would be associated with an incremental costs of about 18 million kroner for the health care system, assuming sufficiency of the existing capacity.

Title:
Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke, part 2. Health economic evaluation.

Type of publication:
Health economic evaluation
A health economic evaluation is the result of developing a health economic model to evaluate resource use and health benefits / effectiveness / utility of a health measure and using the model (and its outputs) to weigh the benefits / effectiveness / utility measures against resource use and cost.

Publisher:
Knowledge Centre in the Norwegian Institute of Public Health

Executive summary (English)

Background

The Knowledge Centre at the Norwegian Institute of Public Health has received a commission from Regional Health Authorities to perform a health technology assessment (HTA) of mechanical thrombectomy compared with standard treatment for acute stroke. First part of the HTA was published in May 2016 and included effect and safety, calculation of the costs associated with the procedure, and organisational and ethical aspects of introducing of thrombectomy as a routine treatment in the Norwegian hospitals. According to the report, thrombectomy is an effective and safe treatment for patients with stroke with occlusion in large blood vessels. Measures to implement Thrombectomy as a routine treatment will require financial expenditures. It is therefore necessary to investigate if the additional costs are reasonable in relation to the incremental health effects.

Objective

Our objective was to assess cost-effectiveness of mechanical thrombectomy as additional treatment to standard therapy (thrombolysis) compared with standard treatment alone in the Norwegian settings, as well as to perform a budget impact analysis.

Method

We performed a cost-utility analysis (CUA) where relevant costs were expressed in Norwegian kroner (NOK) and effects were expressed in quality-adjusted life-years (QALYs). The analysis was carried out in a healthcare perspective. A decision analytic model of the Markov type, in which a cohort of patients is followed over a given period of time, was developed in TreeAge Pro® 2016.

The results were expressed as mean incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Uncertainties in model parameters were handled by performing one-way (Tornado diagram) and probabilistic sensitivity analyses, designed as a Monte Carlo simulation, with 10 000 iterations.

Additionally, a scenario analysis was performed, where increased costs of investment in establishing of two new centres for treatment with thrombectomy were assumed, along with the assumption about all eligible patients treated within 5 hours from symptom onset.

We have also performed a budget impact analysis of implementation of thrombectomy as a routine treatment based on the cost results of the cost-utility analysis.

Results

The results of our base case analysis indicate that:

- Treatment with thrombectomy was associated with more quality-adjusted life-years (QALYs)
- Treatment with thrombectomy was somewhat more costly than standard treatment in lifetime perspective
- The incremental cost per QALY gained of thrombectomy over a 25 year period was 12,034 kroner per QALY gained

In the scenario analysis we assumed investment costs of 10 million kroner for establishing two new centres for treatment with thrombectomy, as well as improved time to treatment (up to five hours from symptom onset). We have found that:

- Treatment with thrombectomy was associated with more quality-adjusted life-years (QALYs)
- Treatment with thrombectomy was more costly than standard treatment in lifetime perspective
- The incremental cost per QALY gained of thrombectomy over a 25 year period was 77,233 kroner per QALY gained

Results of our sensitivity analysis indicate that cost parameters had the greatest impact on the results.

Nowadays, about 150 patients in Norway receive treatment with thrombectomy annually. Results of the budget impact analysis show that increasing the number of patients treated with thrombectomy to 450, would be associated with an incremental costs of about 18 million kroner with the assumption of sufficiency of the existing capacity.

Discussion

Cost data had the greatest impact on the results. At the same time we lack good cost estimates for Norway, particularly for long-term costs associated with further treatment, care and rehabilitation for patients after stroke with different grades of disability.

Conclusion

Our cost-utility analysis indicates that mechanical thrombectomy as additional treatment for patients with ischaemic stroke with occlusion of the big blood vessels, is cost-effective compared with standard treatment alone.

Forord

Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet (tidligere Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten) fikk i oppdrag gjennom Nye metoder ved Bestillerforum RHF (Regionale helseforetak) å utføre en metodevurdering av mekanisk trombektomi sammenliknet med standardbehandling ved akutt hjerneinfarkt.

Våren 2016 publiserte Kunnskapssenteret en metodevurdering om mekanisk trombektomi som bestod av:

- En systematisk oversikt om effekt og sikkerhet ved bruk av mekanisk trombektomi i tillegg til standard behandling ved akutt hjerneinfarkt sammenliknet med standard behandling alene
- En utredning av organisatoriske aspekter og konsekvenser av å innføre trombektomi som behandlingstilbud i Norge
- En helseøkonomisk vurdering, som inneholder en oversikt over aktuelle helseøkonomiske evalueringer av trombektomi for akutt hjerneinfarkt, samt en vurdering av kostnader knyttet til trombektomi i Norge
- Etske utfordringer knyttet til trombektomi som rutinemessig behandlingstilbud

Det foreliggende dokumentet omhandler gjenstående helseøkonomiske aspekter knyttet til metoden:

- En kostnadseffektivitetsanalyse av mekanisk trombektomi i tillegg til standard behandling ved akutt hjerneinfarkt sammenliknet med standard behandling alene
- En analyse av budsjettmessige konsekvenser ved innføring av trombektomi som rutinemessig behandlingstilbud

Vi vil rette en stor takk til Arnstein Tveiten fra Sørlandet sykehus for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet, og for å ha gjennomgått og gitt innspill til rapportutkast. Vi vil også takke Ingvil Von Mehren Sæterdal og Atle Fretheim som interne fagfeller, samt Eline Aas fra Universitetet i Oslo som ekstern fagfelle av rapporten.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Oslo, desember 2016

Signe Flottorp	Brynjar Fure	Anna Stoinska-Schneider	Bjarne Robberstad
Avdelingsdirektør	Seksjonsleder	Helseøkonom	Seniorforsker

Problemstilling

Den første delrapporten av vår metodevurdering om mekanisk trombektomi viste at trombektomi er en sikker og effektiv behandlingsform for pasienter med akutt hjerneinfarkt med okklusjon av store blodkar i det fremre kretsløpet. Sannsynligheten for funksjonstap er mindre etter trombektomi målt etter 90 dager enn ved standardbehandling med trombolyse alene. Merknadene i korttidsperspektivet ved å tilby trombektomi som tilleggsbehandling til trombolyse er knyttet til prosedyrekostnader, bildediagnostikk og transport. Disse er beregnet til 84 331 kroner (spenn fra 51 631 til 192 631 kroner).

Effekt av behandling ved akutt hjerneinfarkt er sterkt avhengig av tidsfaktoren, noe som gjelder både trombolyse og trombektomi. I gjeldende retningslinjer anbefales det at behandlingen med trombolyse gis så tidlig som mulig og helst innen 3 timer. Det er imidlertid dokumentert effekt opp til 4,5 timer (1). På bakgrunn av dagens kunnskap og erfaring, er den generelle anbefaling at trombektomi må utføres helst innen 4,5 timer, og senest innen 6 timer fra symptomdebut for at en positiv effekt av intervensjonen skal kunne forventes (2). I dag utføres trombektomi ved fire intervensjonssentra i Norge. Ettersom tidsfaktoren er avgjørende vil tiltak rettet mot implementering av trombektomi som rutinemessig behandlingstilbud medføre investeringer, og det er derfor nødvendig med en fullstendig økonomisk evaluering for å vurdere om merkostnadene er rimelige i forhold til behandlingens fordelaktig effekt.

Denne rapporten dekker følgende aspekter av en helseøkonomisk evaluering:

- 1) Vurdering av kostnadseffektivitet av mekanisk trombektomi i tillegg til standard behandling ved akutt hjerneinfarkt sammenlignet med standard behandling alene
- 2) Vurdering av budsjettmessige konsekvenser ved innføring av trombektomi som rutinemessig behandlingstilbud

Rapporten vil supplere beslutningsgrunnlaget ved vurdering av implementering av trombektomi som rutinemessig behandlingstilbud i Norge.

Metode

Generelt

Vi har utført en analyse av kostnad-per-kvalitetsjustert leveår («cost-utility analysis» (CUA)). Relevante kostnader er uttrykt i norske kroner, og effekter er uttrykt i kvalitetsjusterte, også omtalt som «gode leveår», eller quality-adjusted life years (QALYs). Analysen er utført i et helsetjenesteperspektiv der både kostnader og effekter er diskontert med en årlig diskonteringsrente på 4 % (3).

Vi uttrykker resultatene i form av inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøker («incremental cost-effectiveness ratios» (ICERs)), som betyr ekstrakostnader per ekstra helseeffekter av det foreslåtte tiltaket, sammenlignet med dagens standardbehandling. Konklusjonene om kostnadseffektivitet er basert på en antatt kostnadsgrense for betalingsvillighet på 500 000 kr per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). I fravær av en eksplisitt kostnadsgrense for kostnadseffektive intervensjoner i Norge har vi brukt 500 000 kr per vunnet QALY slik Helsedirektoratet har foreslått som et mulig midlertidig estimat i sin veileder om Økonomisk evaluering av helsetiltak (4).

Usikkerheter i modellens enkelte parametere er håndtert ved å utføre enveis sensitivitetsanalyser, mens den samlede usikkerheten er modellert med probabilistiske sensitivitetsanalyser gjennom såkalt Monte Carlo simulering med 10 000 iterasjoner. Analysene ble utført i et helsetjenesteperspektiv. Dette perspektivet er i tråd med bestillerens behov.

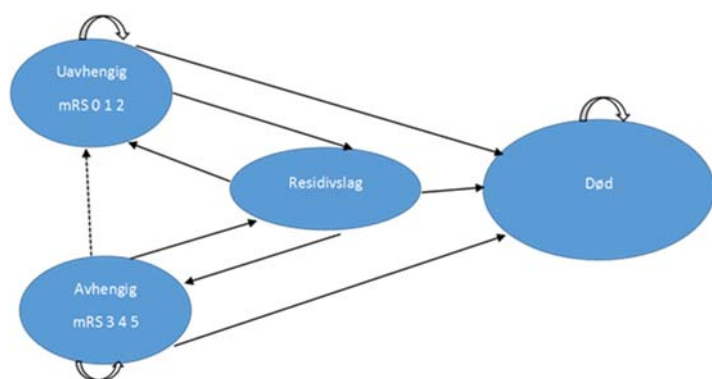
Modellen er konstruert og analysene utført ved hjelp av TreeAge Pro ® 2016.

Modellstrukturen

Vi har konstruert en Markov-modell med fire helsetilstander. En helsetilstand uttrykker en bestemt klinisk tilstand som pasienten befinner seg i, i et bestemt tidsrom (syklus). Vi har fulgt en hypotetisk kohort av 1 000 pasienter over en periode på 25 år, med en sykluslengde på 12 måneder. Det betyr at eventuelle overganger mellom tilstander kun kan skje én gang per år. Startalder i modellen er 68 år, noe som tilsvarer gjennomsnittsalderen til pasientene i de 5 inkluderte RCTene og gjennomsnittsalder til pasienter som får trombektomi i Norge: 67,9 år (5).

Modellen er basert på tre hovedtilstander: uavhengig, avhengig, død (Figur 1). I tillegg kommer forbigående tilstand: residivslag (nytt hjerneinfarkt), som åpner for revisjon av nåværende tilstand. Dette tilsvarer modellen som ble brukt i en britisk analyse fra 2015 (6).

Helsetilstanden «uavhengig» er definert som funksjon målt med funksjonskalaen Modifisert Rankin scale (mRS), med score 0-2 ved 90 dager etter hjerneinfarkt. Pasienter i denne helsetilstanden kan antas å være i hovedsak selvhjulpne i dagliglivets aktiviteter. Status «avhengig» er definert som funksjon mRS 3-5 ved 90 dager, og medfører at pasienten har behov for pleie og omsorgstjenester. «Død» er inkludert i modellen som en absorberende status. Det er ikke mulig å endre status for pasienter som befinner seg i en absorberende status.



Figur 1. Forenklet modellstruktur med mulige overganger, basert på analysen til Ganesalingam et al. 2015 (6).

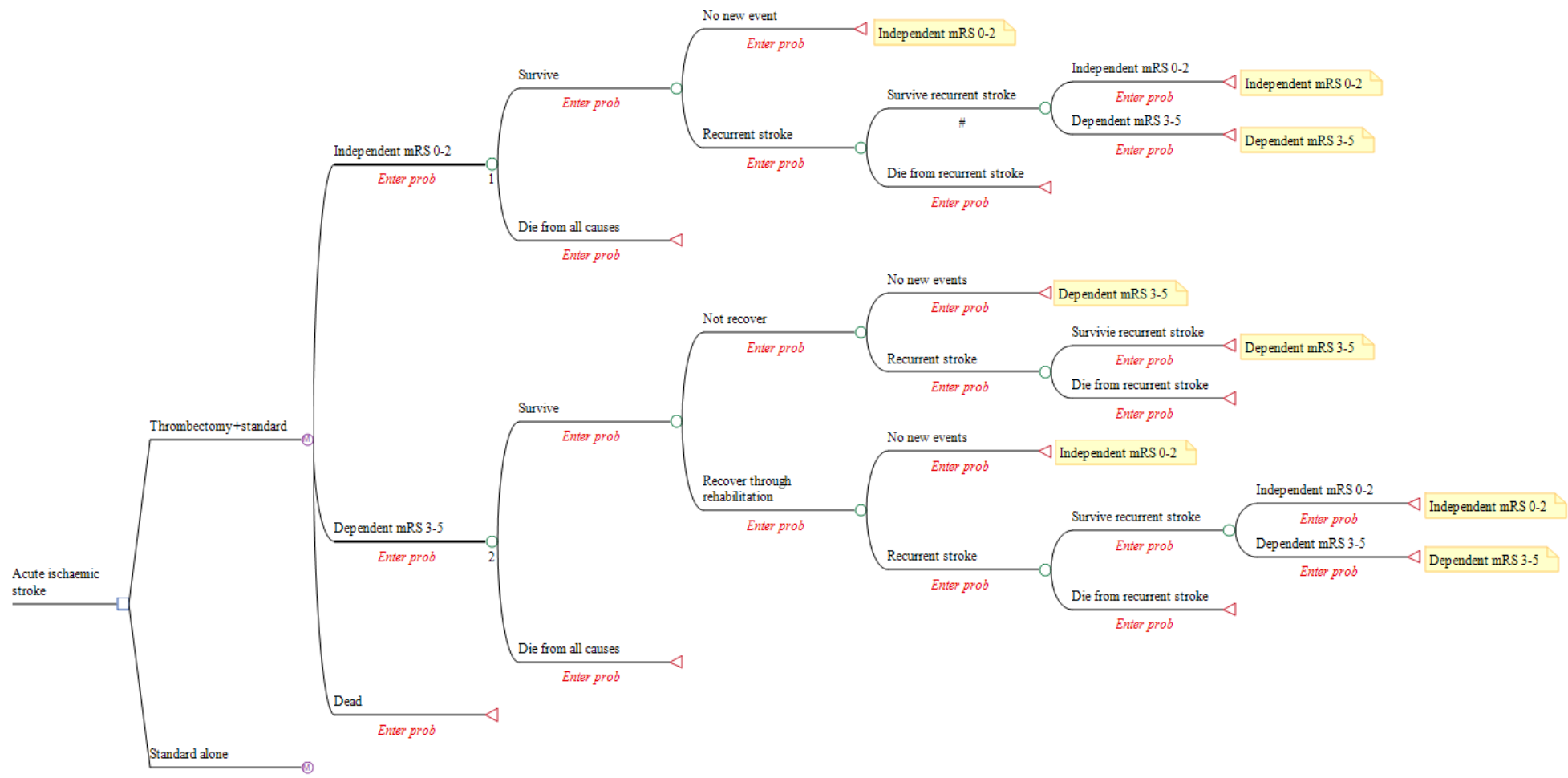
Den stiplede linjen viser at overgang fra «avhengig» til «uavhengig» tilstand kun er mulig gjennom rehabilitering og spontan tilbakegang av nevrologiske utfall i løpet av det første året etter slag.

Modellen ble konstruert for å sammenligne to alternative behandlingsstrategier for pasienter med akutt alvorlig hjerneinfarkt:

- Alternativ 1: standardbehandling med intravenøs trombolyse.
- Alternativ 2: behandling med mekanisk trombektomi i tillegg til standardbehandling med trombolyse.

Modellen er basert på en antakelse om at de 10 000 individene med alvorlig hjerneinfarkt initialt var fordelt mellom de tre hovedtilstandene (Markov cohort). For hver periode evaluerer modellen hvordan pasientene beveger seg mellom ulike helsetilstander, basert på overgangssannsynligheter som varierer med gjeldende helsetilstand, alder og behandling. Både helsetilstander og hendelser medfører kostnader så vel som helsenytte, som blir evaluert og summert for de to behandlingsalternativene ved slutten av hver periode. Detaljerte metoder for beregning av overgangssannsynligheter, kostnader og helsenytte er rapportert i de neste avsnittene.

Figur 2 illustrerer struktur av modellen med mulige overganger.



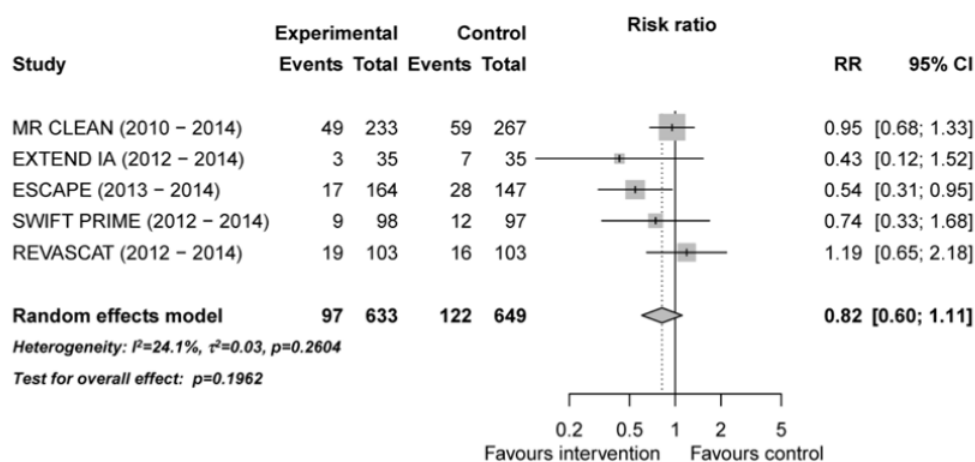
Figur 2. Modellens struktur: beslutningstre og Markov-modell med mulige overganger

Modellparametere i standardanalysen

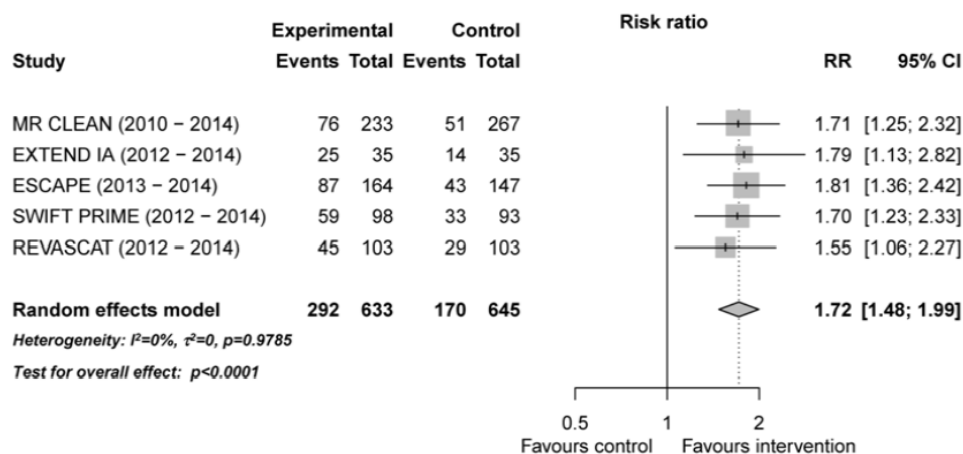
Klinisk effekt

For vurdering av klinisk effekt og sikkerhet har Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet inkludert en europeisk metodevurdering (HTA - Health Technology Assessment) (7), som omfatter åtte studier. Alle studiene sammenlignet standard behandling med intravenøs trombolyse ved bruk av intravenøs tissue plasminogen activator (IV tPA) med standard behandling etterfulgt av mekanisk trombektomi (7). Til vurdering av klinisk effekt og sikkerhet har vi lagt til grunn metaanalysene av de fem nyeste kontrollerte randomiserte studiene: MR CLEAN, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT PRIME og ESCAPE. Metaanalysene var også publisert i den første delen av vår metodevurdering. I disse studiene ble kun siste-generasjons trombolysemetode benyttet, i tråd med klinisk praksis i Norge (2). Tidligere helseøkonomiske analyser utført i Storbritannia og Sverige har også lagt resultatene fra disse studiene til grunn (6, 8, 9).

Resultater for dødelighet etter 90 dager (Figur 3) samt funksjon etter 90 dager målt med Modified Rankin scale (mRS) (Figur 4) ble benyttet i modellen som startsannsynligheter. Skalaen går fra 0 (normal funksjon uten symptomer) til 6 (død) og er nærmere beskrevet i den første delen av rapporten (2).



Figur 3. Metaanalyse for dødelighet ved 90 dager (random effects). Kilde: Frønsdal et al 2016 (2).



Figur 4. Metaanalyse for mRS 0-2 etter 90 dager (random effects). Kilde: Frønsdal et al. 2016 (2)

Pasienter i modellens kohort blir 90 dager etter slag fordelt mellom tre hovestilstander: uavhengig (mRS 0-2), avhengig (mRS 3-5) og død (mRS 6). For å gjøre analysen probabilistisk, har vi tildelt denne parameteren en Dirichlet distribusjon og benyttet direkte pasientdata fra metaanalysene. Se Tabell 1.

Tabell 1. Pasientfordeling ved 90 dager etter slag, basert på metaanalysene (figur 3 og 4) (2)

Parameter	mRS 0-2 (andel)	mRS 3-5 (andel)	Død (mRS 6)
Standardbehandling	292 (0,46)	244 (0,39)	97 (0,15)
Trombektomi i tillegg til standardbehandling	170 (0,26)	357 (0,55)	122 (0,19)

Overgangsansynligheter

I frævar av gode norske data for risiko for residivslag, har vi antatt at risiko for residivslag er lik 5 % i begge behandlingsarmene og uavhengig av funksjonstatus til pasienter. Anslaget på 5 % ble også benyttet i de tidligere helseøkonomiske ananalysene (6, 8-10). Data mangler for alvorlighetsgraden av residivslag, men vi har benyttet antakelsen om at halvparten av uavhengige pasienter som overlever et residivslag forblir uavhengige, mens den andre halvparten blir avhengige (personlig kommunikasjon med Arnstein Tveiten, overlege ved Sørlandet sykehus).

Livslengde for pasienter i modellen er påvirket av data for 90 dagers mortalitet, mortalitet som følge av eventuelle residivslag og samlet dødelighet for alle andre årsaker.

Sannsynliget for død som følge av residivslag antar vi å være lik 19 % i begge behandlingsarmene uavhengig av funksjonstatus til pasienter, basert på estimatet for

dødeligheten ved 90 dager i kontrollarmen fra metaanalysen (figur 3). Dette estimatet er brukt også i en tidligere analyse (10).

For å modellere dødelighet mellom 90 og 365 dager, har vi benyttet data fra Norsk Pasientregister som omfatter alle pasienter med hjerneinfarkt, uavhengig av behandlingstype, fra 2013 og 2014. I følge disse data dør 6,7 % av pasientene mellom 90 og 365 dager etter gjennomgått slag (11). Vi antar videre at pasienter med gjennomgått hjerneinfarkt har forhøyet dødsrisiko sammenlignet med befolkningen for øvrig, og at den forhøyede risikoen er avhengig av funksjonstatus. Vår modell kalkulerer totaldødelighet, og for å definere dødelighet av alle årsaker (all cause mortality) har vi benyttet data for dødelighet justert for alder og kjønn fra Statistisk Sentralbyrå (12) ganget med hasardratio for død brukt i en analyse fra USA utført av Leppert og medarbeidene (10). I den amerikanske analysen er hasardratioer oppgitt for hvert nivå av mRS-skalen (0–5). Vi har beregnet gjennomsnittlige verdier til hasardratioen for uavhengige pasienter (mRS 0-2) til 1,04 og for avhengige pasienter (mRS 3-5) til 1,78.

Antakelser om overgangssannsynligheter er presentert i Tabell 2 nedenfor. Overgangssannsynlighetene tar verdier fra intervallet [0 – 1] og ble innlemmet i modellen som betadistribusjoner. Hasardratioene tildelt vi en log-normal distribusjon.

Tabell 2. Sannsynligheter brukt i analysen

Parameter	Base case verdi (standard feil)	Spenn til sensiti- vitetsanalyse	Distribusjon	Kilde/Kommen- tar
Hasardratio for død utover 1 år for uavhengige pasienter (mRS 0-2)	1,04 (0,076)	(1 - 1,3)	Log-normal	Basert på hasardratioene brukt i Leppert et al.2015 (10)
Hasardratio utøver 1 år for avhengige pasienter (mRS 3-5)	1,78 (0,46)	(1,02 - 2,84)	Log-normal	Basert på hasardratioene brukt i Leppert et al.2015 (10)
Risiko for residivslag	0,05 (0,008)	(0,035 – 0,065)	Beta	(6, 8-10)
Dødelighet ved residivslag	0,19 (0,029)	(0,133 – 0,247)	Beta	(10)
Dødelighet i tidsrommet 90-365 dager	0,067 (0,01)	(0,047 – 0,087)	Beta	Norsk Pasient Register (11)
Overgang fra avhengig til uavhengig (kun første året)	0,111 (0,017)	(0,078 – 0,144)	Beta	Regnet om fra Ganesalingam et al. 2015 (6)

Kostnader

Merkostnadene ved trombektomi som tilleggsbehandling for en gjennomsnittlig pasient i akuttfasen inkludert prosedyrekostnader (medisinske forbruksmaterialer, før- og etterarbeid for personell), bildediagnostikk og transport, og ble beregnet til 84 331 kroner (spenn: 51 631 – 192 631 kroner) (2). Disse utgjør de direkte merkostnadene i akuttfasen for spesialisthelsetjenesten ved å utføre trombektomi i tillegg til standard-

behandling med intravenøs trombolyse. Stor variasjon i dette kostnadsestimatet skyldes heterogenitet i bruk av type medisinske forbruksmaterialer, særlig mellom stent og ikke-stent (2).

For å estimere kostnader forbundet med standardbehandling benyttet vi DRG kode 14A (Spesifikke karsykdommer i hjernen) med vekt 1,631, som i kombinasjon med enhetsprisen per DRG-poeng (42 081 kr (13)) i 2016 gir et estimat på 68 634 kroner. Dette estimatet ble brukt som kostnadsestimat per pasient i modellen som mottar standardbehandlingen.

For hver pasient som mottar trombektomi som tilleggsbehandling har vi dermed brukt et kostnadsestimat på 152 965 kroner (summen av kostnader for standardbehandling og merkostnader for trombektomi).

I mangel av norske estimater for samlede kostnader ved langvarig oppfølging, rehabilitering, sekundær forebygging, pleie og omsorg for personer med gjennomgått hjerneinfarkt, har vi benyttet kostnadsdata fra en rapport utarbeidet av det svenske Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) (9). Disse kostnadene representerer gjennomsnittlige kostnader for spesialist- og kommunehelsetjenesten og er fordelt på kostnader som gjelder det første året og de som påløper årlig etter det første året etter hjerneslag. Kostnadene er avhengige av pasientenes funksjonsnivå. I den svenske rapporten var det første årets kostnader oppgitt for hvert av de seks mRS-nivåene. For vår analyse har vi regnet disse om til gjennomsnittlige verdier for uavhengige og avhengige pasienter. Tabell 3 gir oversikt over kostnadsestimatene brukt i analysen.

Alle kostnader ble uttrykt i 2016 norske kroner (der det var relevant, ble kostnadene regnet om til norske kroner ved hjelp av XE Currency Converter webside i juni 2016). Gammadistribusjoner ble anvendt for alle kostnadsparametere, med variasjon begrenset til 30% av de base case verdiene (0,7 av base case verdi for lavere grense og 1,3 av base case for høyere grense), unntatt kostnadsestimatet til trombektomi hvor vi brukte variasjonen beregnet i vår tidligere rapport (2).

Tabell 3. Kostnader brukt i analysen

Parameter	Base case verdi (standardfeil)	Spenn til sensitivitetanalyse	Distribusjon	Kilde/Kommentar
Standardbehandling med intravenøs trombolyse	68 364 (10 464)	(47 855 – 88 873)	Gamma	ISF 2016; DRG 14A (13)
Merkostnader ved trombektomi som tilleggsbehandling	84 331 (35 969)	(55 631 – 192 631)	Gamma	Frønsdal et al. 2016 (2)
Kostnader det første året i uavhengig tilstand (mRS 0-2)	106 352 (16 278)	(74 447 – 138 258)	Gamma	TLV-rapport (9) regnet om til gjennomsnittlige verdier og til norske kroner
Kostnader det første året i avhengig tilstand (mRS 3-5)	237 082 (36 288)	(165 957 – 308 206)	Gamma	TLV-rapport (9) regnet om til gjennomsnittlige verdier og til norske kroner

Årlige kostnader i uavhengig tilstand (mRS 0-2) utover det første året	41 412 (6 339)	(28 988 – 53 836)	Gamma	TLV-rapport (9) regnet om til gjennomsnittlige verdier og til norske kroner
Årlige kostnader i avhengig tilstand (mRS 3-5) utover det første året	105 978 (16 221)	(74 185 – 137 771)	Gamma	TLV-rapport (9) regnet om til gjennomsnittlige verdier og til norske kroner
Kostnader forbundet med residivslag	68 364 (10 464)	(47 855 – 88 873)	Gamma	Antagelse om disse er lik kostnader knyttet til standardbehandling

Helserelatert livskvalitet

Vi kjenner ikke til norske kilder for nytteverdier for personer med gjennomgått hjerneinfarkt. Med nytteverdiene menes her verdier for helserelatert livskvalitet, målt på en skala mellom 0 og 1, hvor 0 betyr død og 1 betyr best mulig helse. I den amerikanske analysen varierte verdier for uavhengige pasienter mellom 0,8 (mRS 0) og 0,65 (mRS 2), og for avhengige pasienter mellom 0,5 (mRS 3) og 0,2 (mRS 5) basert delvis på pasient spørreundersøkelse med TTO-metoden (time trade-off). I den britiske analysen er en verdi på 0,74 antatt for uavhengige pasienter og 0,38 for avhengige pasienter (6), basert på EQ-5D (standardisert instrument for måling av helseutfall utviklet av EuroQol Group). I rapporten fra Skåne, Sverige varierte nytteverdier for uavhengige pasienter mellom 0,936 (mRS 0) og 0,681 (mRS 2), og for avhengige pasienter mellom 0,558 (mRS 3) og -0,054 (mRS 5), begge estimert med EQ-5D. I den svenske TLV-rapporten var nytteverdier avhengige av både mRS-status og pasientens alder. Gjennomsnittlige verdier for uavhengige pasienter varierte mellom 0,64 (yngre pasienter) og 0,56 (eldre pasienter), for avhengige pasienter mellom 0,21 (yngre) og 0,13 (eldre), estimert med EQ-D.

For vår analyse valgte vi, i likhet med den britiske analysen (6), å benytte følgende verdier: 0,74 for uavhengig og 0,38 for avhengig tilstand. De er basert på EQ-5D og estimatene er også brukt i en tidligere metodevurdering av ulike tiltak ved akutt hjerneslag utført for den britiske NHS (14). Betadistribusjon ble anvendt for nytteverdier.

Tabell 4. Nyttverdier brukt i analysen

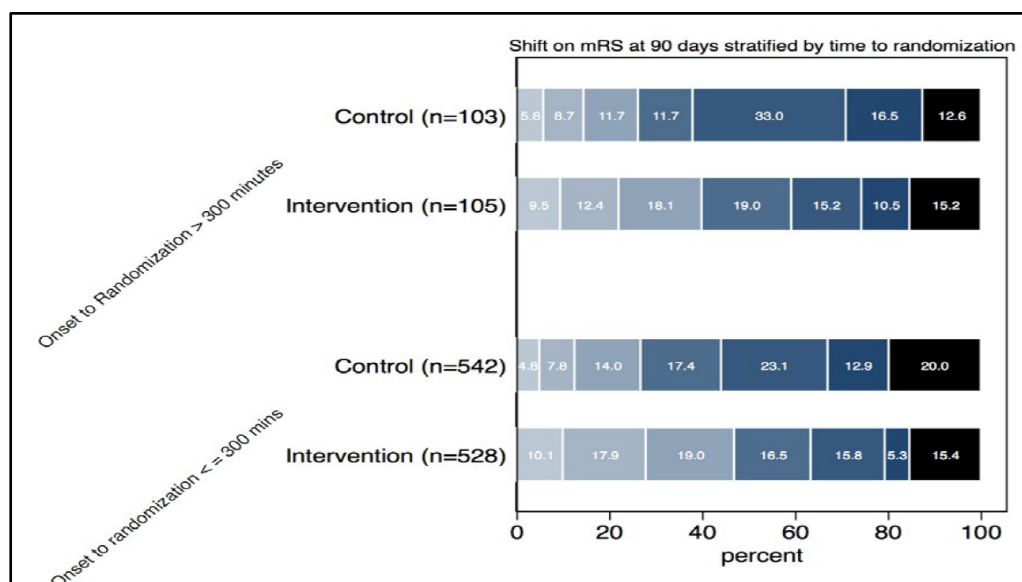
Parameter	Base case verdi	Spenn til sensitivitets-analyse	Distribusjon	Kilde/Kommentar
Nytteverdi for pasient i uavhengig tilstand (mRS 0-2)	0,74 (0,018)	(0,7 – 0,77)	Beta	Ganesalingam et al. 2015 (6)
Nytteverdi for pasient i avhengig tilstand (mRS 3-5)	0,38 (0,046)	(0,29 – 0,47)	Beta	Ganesalingam et al. 2015 (6)

Modellparametere i scenarioanalysen

Hovedanalysen baserer seg på antagelsene: 1) at tilbudet om trombektomi kan etableres uten omfattende investeringer i opplæring og infrastruktur, og 2) at for en del av pasientene iverksettes behandling senere enn 300 minutter etter symptomdebut (generelt innen 420 minutter (15)). Begge antagelsene passer dersom tilbudet kun gis ved regionssykehus og reiseavstanden for noen pasienter kan være lang. I scenarioanalysen ser vi på konsekvensene av å endre disse to hovedantakelsene.

I scenarioanalysen har vi antatt at 10 millioner kroner blir investert ved etablering av tilbudet på to sykehus som ikke allerede utfører trombektomi. Dette kan innebære for eksempel investering i utvidet eller forbedret infrastruktur, opplæring, nyansettelser osv. Investeringskostnadene blir fordelt på antall pasienter som i dag årlig får tilbud om trombektomi (dvs. 151 pasienter – antall for 2015 (2)). Dette innebærer at kostnad per trombektomi for hver enkelt pasient i modellen øker med 66 225 kroner i akutfasen.

Økt tilgjengelighet av tilbudet medfører i vår scenarioanalyse at alle pasienter mottar behandling innen 300 minutter fra symptomdebut. Behandlingseffekten er sterkt tidsavhengig noe som ble bekreftet i metaanalyser utført av Goyal og medarbeidere (15) på undergrupper av pasientpopulasjoner fra de fem nyeste randomiserte kontrollerte studiene. Til vår modell, har vi anvendt pasientdata fra analysen hvor pasientene ble inndelt i henhold til tid fra symptomdebut til randomisering, (Figur 5). Vi valgte 300 minutter ettersom pasientdata for denne tiden var tilgjengelig. Dirichlet distribusjon ble benyttet for å reflektere at dette er kategoriske data med mer enn to kategorier (16).



Figur 5. Distribusjon av mRS skåre ved 90 dager for pasientene i trombektomi- og kontrollarmene etter tid fra symptomdebut til randomisering. Metning av fargene tilsvare mRS-skår (0-6), fra den lyseste blå – mRS 0 til den svarte som tilsvare mRS på 6. Reproduert fra Supplementary appendix to Goyal et al. 2016 (16).

Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det. Det er budsjettvirkninger for helsetjenesten i et nasjonalt perspektiv vi har forsøkt å belyse.

For beregning av budsjettvirkninger har vi ekstrahert kostnader fra Markov-modellen vår. Brukte kostandene ble ikke diskontert, noe som er i tråd med anbefalinger fra International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) for analyser av budsjettvirkninger (17).

Resultater

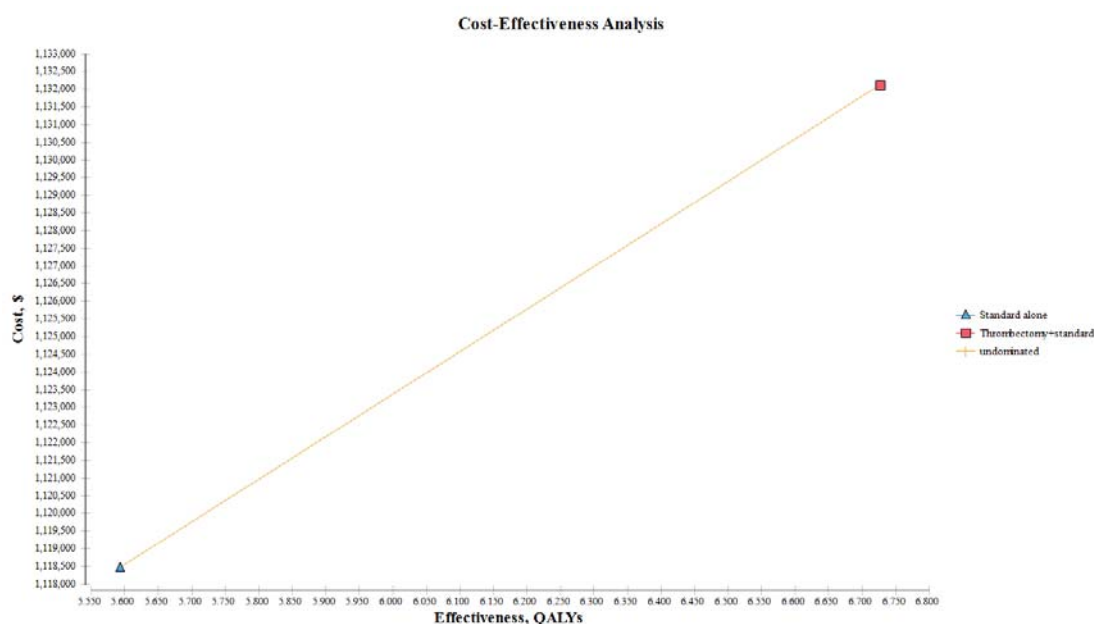
Standardanalyse — inkrementelle kostnad-effekt-estimer

Monte Carlo simuleringen med 10 000 iterasjoner viste at de totale forventede kostnadene med standardbehandling var 1,132 millioner kroner per pasient, og at trombektomi hadde en forventet tilleggskostnad på kr 13 645 (Tabell 5). Videre ga standardbehandling en forventet effekt på 5,593 kvalitetsjusterte leveår, mens trombektomi ga en tilleggseffekt på 1,134 kvalitetsjusterte leveår. Den inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøker (ICER) ble dermed kr 12 034 per gode leveår (Tabell 5).

Tabell 5. Resultater av standardanalysen: diskonterte kostnader, behandlingseffekt og inkrementelle verdier.

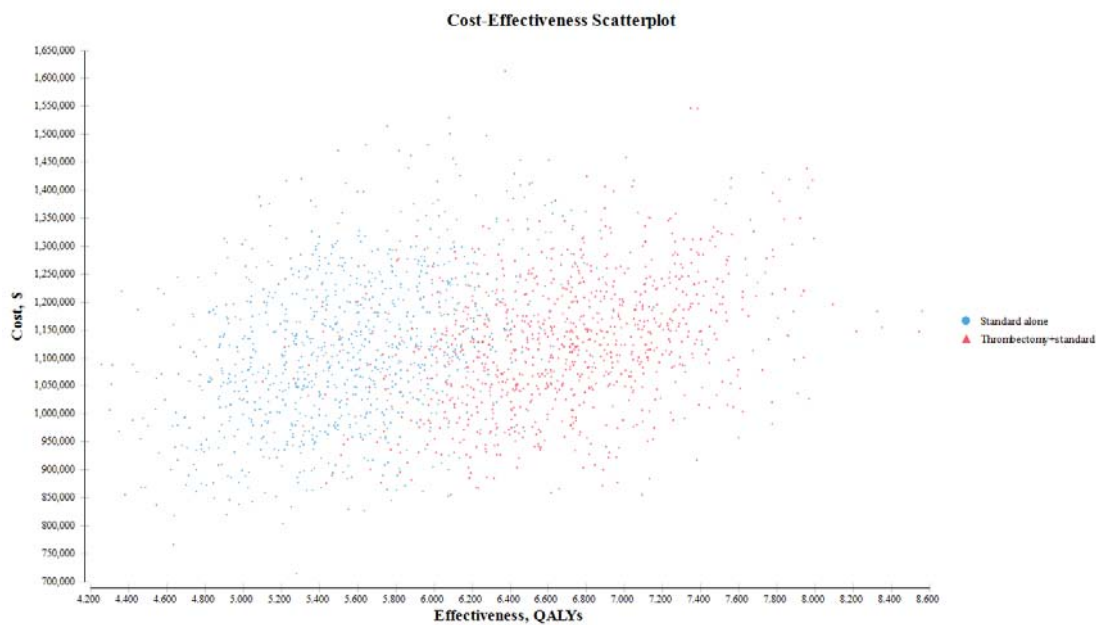
Behandling	Kostnader totalt (NOK)	Effekt (QALY)	Inkrementelle kostnader	Inkrementell effekt	ICER (NOK/QALY)
Trombolyse	1 118 471	5,593			
Trombolyse +trombektomi	1 132 116	6,727	13 645	1,134	12 034

Figur 6 presenterer de samme resultatene i en grafisk form.



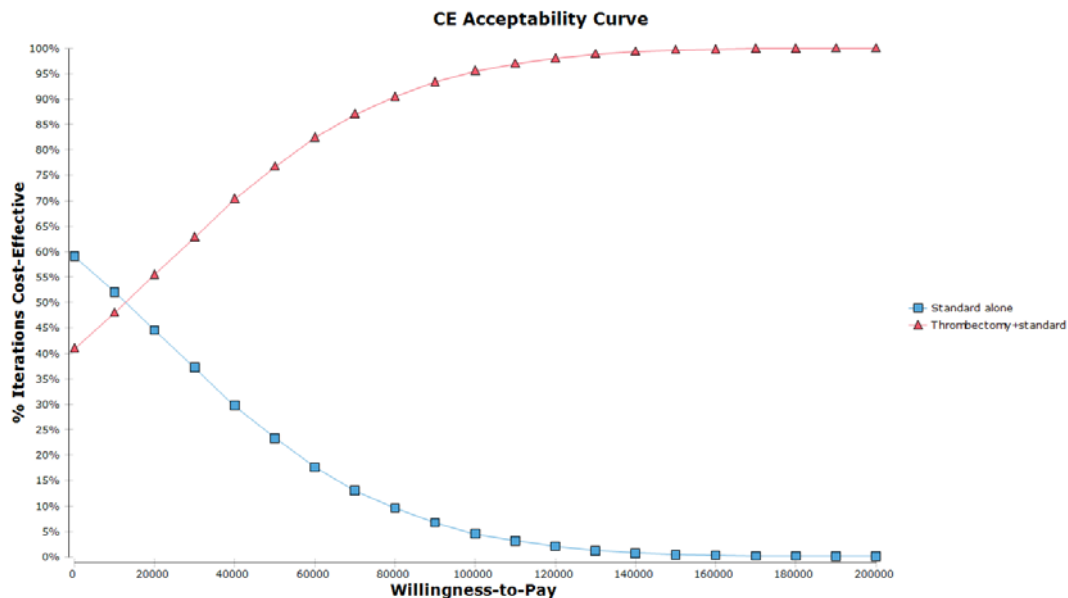
Figur 6. Kostnadseffektivitets kurve

Figur 7 illustrerer hvordan den samlede usikkerheten i alle modellens parametere resulterer i spredning av kostnads-nytte parene for de 10 000 iterasjonene fra Monte Carlo simuleringen. X-aksen står for behandlingseffekt i form av gode leveår, mens y-aksen representerer kostnader. Blå prikker representerer standardbehandling og røde prikker - behandling med trombektomi. Vi kan observere at de blå- og røde skyene har stor variasjon og stor grad av overlapping langs begge akser, noe som illustrer høy grad av usikkerhet. Videre ser vi at den røde skyen ligger noe høyere og lengre til høyre, noe som indikerer høyere kostnader og bedre effekt for trombektomi i forhold til standardbehandling.



Figur 7. Scatterplot

Figur 8 viser sannsynligheten for at hver av de to behandlingene er kostnadseffektive (x-aksen) gitt forskjellige verdier for betalingsvillighet (langs y-aksen) for gode leveår (terskelverdier).

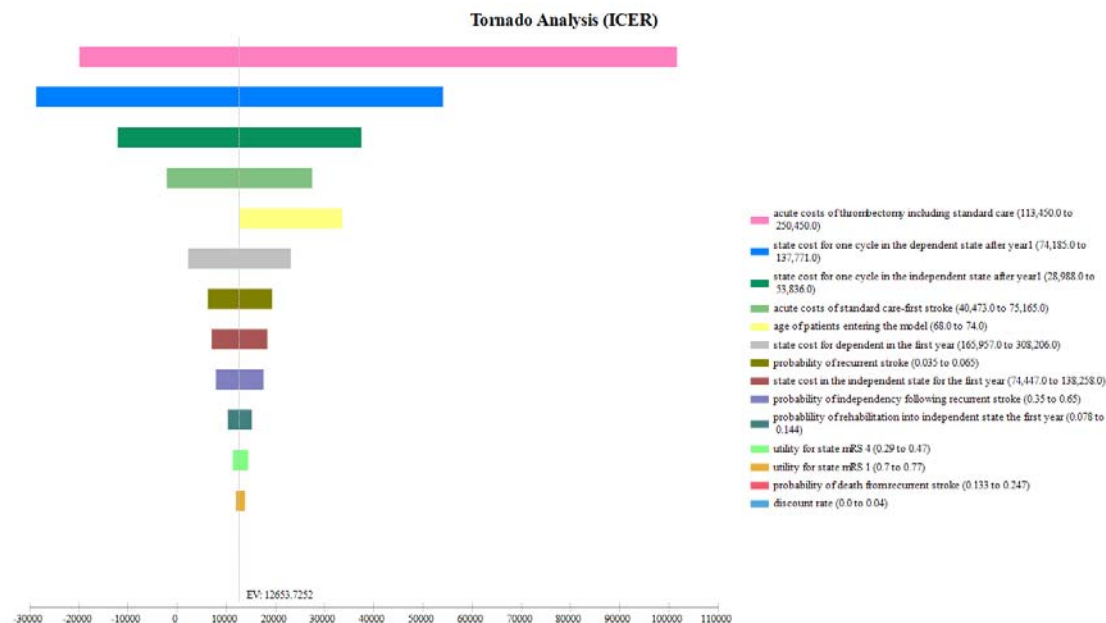


Figur 8. Sannsynlighetskurve for kostnadseffektivitet med betalingsvillighet i spennet 0 – 200 000 kroner per QALY

Sensitivitetsanalyse

Tornadiagram

Tornadiagram er en grafisk metode for å presentere en serie av enveis sensitivitetsanalyser. Den viser hvordan kostnadseffektiviteten blir påvirket av variasjon i enkeltparametere, altså hvor sensitiv modellen er for de enkelte antakelsene. I figur 9 presenterer vi de ti parametere med størst betydning for det endelige resultatet.



Figur 9. Tornadiagram med de ti mest betydningsfulle parametere

De fire mest betydningsfulle parametere var kostnadsparametere, som er markert med rosa, lyseblå, mørke- og lysegrønn. Kostnadene med størs innflytelse på resultatene var knyttet til trombektomibehandlingen, pleie- og omsorg, og

behandlingskostnader utover det første året (knyttet til avhengig tilstand, mRS 3-5). Diagrammet viser også at parametrene som gjaldt helserelatert livskvalitet hadde relativt liten påvirkning på resultatene.

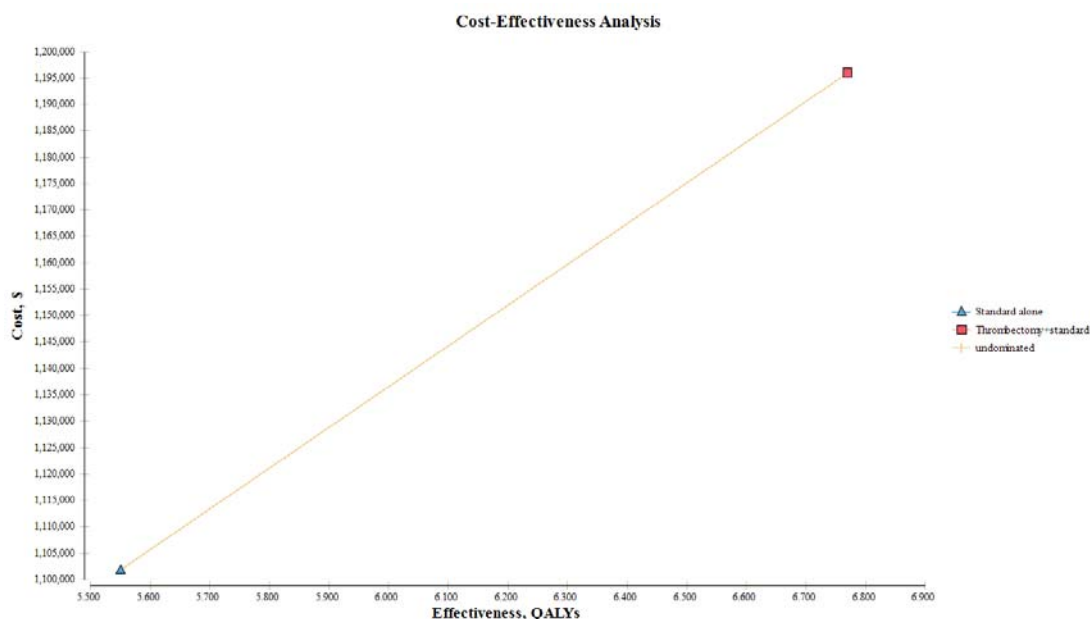
Scenarioanalyse

Inkludering av engangs investeringskostnader på 10 millioner kroner og anvendelse av effektdata begrenset til undergruppe pasienter som hadde tid fra symptomdebut til randomisering under 300 minutter, resulterte i vesentlig høyere inkrementelle kostnader per pasient, men også litt gunstigere inkrementell effekt sammenlignet med hovedanalysen (Tabell 6).

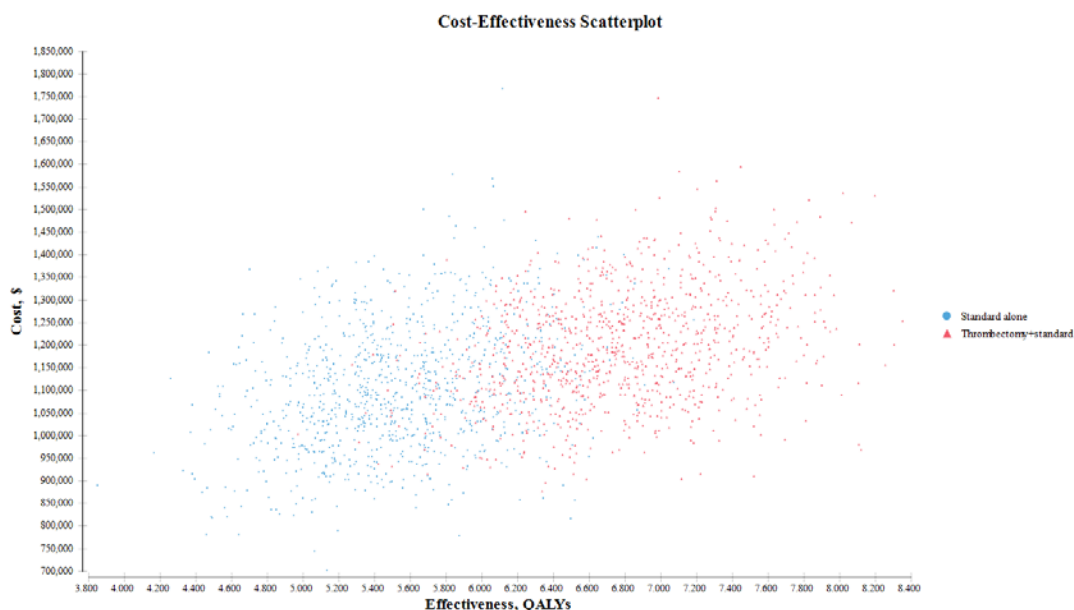
Tabell 6. Gjennomsnittlige resultater av scenarioanalysen

Behandling	Kostnader totalt (NOK)	Effekt (QALY)	Inkrementelle kostnader	Inkrementell effekt	ICER (NOK/QALY)
Trombolyse	1 101 840	5,551			
Trombolyse +trombektomi	1 195 981	6,77	94 141	1,219	77 233

Behandling med trombektomi gav i scenarioanalysen inkrementell effekt på 1,219 QALY og inkrementelle kostnader på ca. 94 000 kroner sammenlignet med standardbehandling alene. Kostnad per QALY ble med dette ca. 77 000 kroner. Figur 10 og 11 viser samme resultatene i en grafisk form.

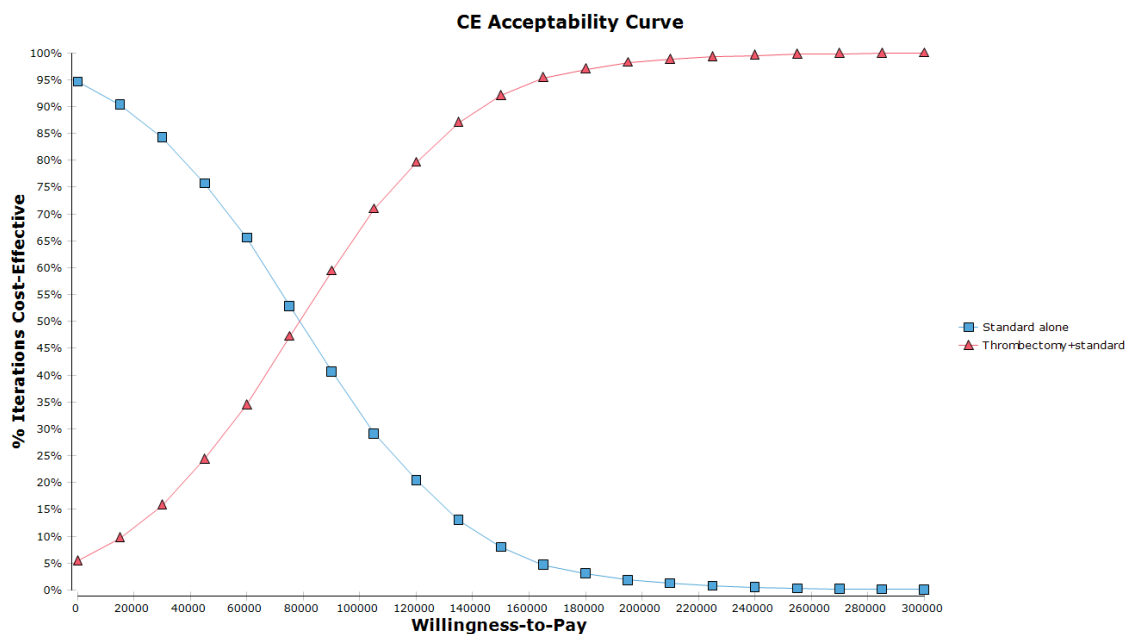


Figur 10. Kostnadseffektivitets kurve for scenarioanalysen



Figur 11. Scatterplot for scenarioanalysen

Figur 12 viser at sannsynligheten for at behandling med trombektomi er kostnadseffektiv er ca. 50% ved betalingsvillighet på 80 000 kroner per QALY, over 90% ved betalingsvillighet på 170 000 kroner per QALY og nærmere 100% ved betalingsvillighet på ca. 250 000 og mer.



Figur 12. Sannsynlighets kurve for kostnadseffektivitet med betalingsvillighet i spennet 0 – 300 000 kroner per QALY

Budsjettvirkninger

Pasientgrunnet

I beregning av budsjettmessige konsekvenser er estimering av pasientgrunnet avgjørende. Med pasientgrunnet menes her det antall pasienter som er aktuelle for behandling med trombektomi.

I følge Hjerteregisteret var det 9 028 hjerneinfarkt i Norge i 2015 (18). I Norge får 15 % av hjerneinfarkter per i dag trombolysedose (19). 30% av pasientene med hjerneinfarkt som får trombolysedose har NIHSS (the National Institutes of Health Stroke Scale, en skala for kartlegging av nevrologiske utfall) > 10 poeng. Hos halvparten av pasienter som har NIHSS > 10 poeng påvises okklusjoner som kan nås med kateter. Per i dag er det på landbasis ca. 2,5 % som er aktuelle for trombektomi basert på kriteriene som er benyttet i de randomiserte studiene. Med en antakelse om at logistikken kan forbedres og trombolysedosefrekvensen fordobles hos pasienter med NIHSS > 10 poeng, kan et mål for trombektomi på 5 % av pasientene være mulig (19). Vi antar derfor at et estimat for andel trombektomi på 5 % av alle hjerneinfarkter som maksimalt mål for fem neste årene.

I tabell 7 presenter vi antatt antall pasienter behandlet med trombektomi med utgangspunkt i 151 trombektomier utført i norske sykehus i 2015 (2) og gradvis stigende til 450 (ca. 5 % av alle hjerneinfarkter) i løpet av fem år.

Tabell 7. Pasientgrunnet for trombektomi behandling i et femårsperspektiv

Estimat	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter	151	226	301	376	451

Budsjettvirkninger

Vi har tatt utgangspunktet i at 451 pasienter ville potensielt være aktuelle for behandling med trombektomi. Vi har vurdert tre følgende situasjoner:

1. De 451 pasientene kun får standardbehandling med trombolysedose, ingen av pasientene får trombektomi. Da blir fordelingen av pasientene som presentert i tabell 8.

Tabell 8. Fordeling av pasientgrunnet i situasjon 1

PASIENTGRUNNET: År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	
Trombolysedose	451	451	451	451	451
Trombektomi + trombolysedose	0	0	0	0	0

2. Det er fast fordeling mellom de to behandlingsmåter, som tilsvarer dagens situasjon, der 151 pasienter får trombektomi og 300 pasienter får kun trombolysebehandling. Se tabell 9.

Tabell 9. Fordeling av pasientgrunnet i situasjon 2

PASIENTGRUNNET: År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	
Trombolyse	300	300	300	300	300
Trombektomi + trombolyse	151	151	151	151	151

3. Trombektomi er godkjent til rutinebehandling for de aktuelle pasientene og antall behandlede pasienter øker gradigvis fra 151 i år 1 til 451 i det femte året. Samtidig minsker det antall pasienter som får trombolyse alene. Se tabell 10.

Tabell 10. Fordeling av pasientgrunnet i situasjon 3

PASIENTGRUNNET: År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	
Trombolyse	300	225	150	76	0
Trombektomi + trombolyse	151	226	301	376	451

Videre, har fulgt kostnadsresultater for hele kohorter med antall pasienter som er relevante for det aktuelle året og behandlingsmetode gjennom fem år. Vi beregningene har vi inkludert både kostnader knyttet til behandling, oppfølging, pleie og omsorg av nye pasienter som får behandling det aktuelle året og netto resultater for kohorter av pasienter som ble behandlet foregående år. Tabell 11 oppsummerer resultatene samlet. Se vedlegget for de detaljerte beregningene.

PASIENTGRUNNET:	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
1. Kun standard behandling (451 trombolysere)					
Trombolyse	114 104 235	142 441 814	170 071 763	196 915 476	222 907 981
Trombektomi	0	0	0	0	0
Kostnader totalt	114 104 235	142 441 814	170 071 763	196 915 476	222 907 981
2. Dagens praksis (300 trombolysere + 151 trombektomier)					
Trombolyse	75 900 821	94 750 652	113 129 775	130 985 904	148 275 819
Trombektomi	48 753 615	57 164 077	65 411 114	73 469 847	81 318 830
Kostnader totalt	124 654 436	151 914 729	178 540 889	204 455 751	229 594 649
3. Utvidet tilbud om trombektomi (utvidet tilbud om trombektomi)					
Trombolyse	75 900 821	75 775 447	70 456 907	60 293 595	44 646 863
Trombektomi	48 753 615	81 379 449	118 019 240	158 566 938	202 907 566
Kostnader totalt	124 654 436	157 154 896	188 476 147	218 860 533	247 554 429

Tabell 11. Kostnadsresultater for de tre forskjellige situasjonene i femårspektivet.

Basert på resultatene over, har vi beregnet budsjettmessige konsekvenser ved å innføre trombektomi som rutinemessig behandling i tillegg til standardbehandling med trombolyse sammenlignet med ingen trombektomi (tabell 12), og sammenlignet med dagens praksis hvor trombektomi er tilgjengelig til noen av den aktuelle pasientene (151 av 451) (tabell 13).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Utvidet tilbud om trombektomi versus kun standard behandling					
Netto budsjettvirkninger	10 550 201	14 713 082	18 404 384	21 945 057	24 646 448

Tabell 12. Budsjettsekvenser ved å innføre trombektomi sammenlignet med trombolysbehandling alene i femårsperspektivet.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Utvidet tilbud om trombektomi versus dagens praksis					
Netto budsjettvirkninger	0	5 240 167	9 935 258	14 404 782	17 959 780

Tabell 13. Budsjettsekvenser ved å innføre trombektomi sammenlignet med dagens praksis i femårsperspektivet.

Det å øke antall pasienter behandlet med trombektomi fra 151 som behandles i dag til ca. 451 om fem år, vil medføre en merkostnad for helsetjeneste på ca. 18 millioner kroner. Disse resultatene gjelder under en forutsetning om tilstrekkelig kapasitet, etter som merkostnadene omfatter kun driftskostnader forbundet med økt antall behandlede pasienter og ikke investeringer.

Diskusjon

Kostnadseffektivitetsanalysen viser en relativt liten forskjell mellom kostnader forbundet med trombektomi som tilleggsbehandling og standardbehandling alene. I livtidsperspektivet innebærer behandling med trombektomi en gjennomsnittlig merkostnad på ca. 13 600 kroner sammenlignet med standardbehandling.

Analysen av kostnadsresultater i femårsperspektivet viser at denne forskjellen er størst i det første året, når behandling gjennomføres og summerer seg opp til ca. 70 000 kroner per pasient. De følgende årene blir kostnadssummen for trombektomipasienter mindre enn kostnadene i standardbehandlingsarmen. Det vil si at etter det første året blir behandling med trombektomi kostnadsbesparende. Omsorgskostnader utover det første året for pasienter som ikke er selvhjulpne (mRS 3-5) er hovedfaktor for denne utviklingen. Tornadiagrammet (Figur 9) bekrefter dette tydelig. For denne parameteren og andre langtidskostnader mangler vi pålitelige norske estimater. Vi valgte derfor å bruke svenske estimater for omsorgskostnader inkludert i rapporten fra TLV publisert i 2015 (9). Vi vurderte de svenske estimatene som relevante også for Norge, siden norske og svenske anslag for akutte kostnader ved trombektomibehandling er relativt like (2, 9). Forfatterne av TLV-rapporten beskrevet kostnadsestimatene som konservative, dette gjaldt særlig kostnader for avhengige pasienter utover det første året, som var satt til 104 000 svenske kroner. Rapporten konkluderte med at trombektomi var en kostnadseffektiv behandling med kostnadseffektivitetsbrøk på 45 000 svenske kroner per vunnet QALY (9). Siden da kom TLV i midten av 2016 med en supplerende rapport (20). I denne nye rapporten brukes det nye anslag på kostnader, blant andre, det brukes anslag på 365 000 svenske kroner for pasienter med mRS 4 og 600 000 kroner for pasienter med mRS 5. Den nye rapporten konkluderer at trombektomi er både bedre på effekt og kostnadsbesparende, med besparelser på 239 000 svenske kroner per vunnet QALY (20).

I vår analyse, har vi ikke tatt direkte hensyn til andre effekter av trombektomi utover mortalitet og funksjon ved 90 dager, som har betydning for kostnader i tillegg til betydning for pasientene. Noen pasienter med store propper får så omfattende hevelse i hjernen at de må gjennomgå livreddende hemikraniektomi, det vil si fjerne en del av skallebenet. Benlappen oppbevares nedfrosset og settes inn igjen etter om lag 4 måneder (21). Behovet for hemikraniektomi reduseres ved trombektomi. I en studie fra 2015 ble dette behovet halvert (22).

Gjennom scenarioanalysen har vi forsøkt å gjenspeile betydning av tidsaspektet både for behandlingseffekt og kostnader. I følge en nylig publisert meta-analyse er tidligere behandling med trombektomi forbundet med lavere grad av uførhet ved 90 dager (23).

Tiden fra symptomdebut til behandling kan påvirke kostnader på forskjellige måter. Tidligere behandling kan i korttidsperspektivet kreve økte kostnader, for eksempel i form av hastetransport med helikopter/ambulansefly, økt kapasitet ved behandlingssentra, spesialisert døgnvakt men også medføre besparelser på grunn av forkortet liggetid i akuttfasen. Tidlig behandling betyr flere pasienter som forblir uavhengige av hjelp og reduserte omsorgs- og pleiekostnader på sikt.

Tid til behandling påvirker også indikasjon for behandling. Med økende tid fra symptomdebut blir skaden mer og mer etablert og pasienten kan vurderes som uaktuell for trombektomi på grunn av for store skader (21). I vurdering av kostnader og nytte har tiden innflytelse både på antall pasienter som får behandling og hvor stor effekt den enkelte pasienten får.

Sannsynlighet for residiv slag brukt i vår modell er ca. 5% per år. Norske retningslinjer anslår 10% det første året og 5% deretter (1), med bemerkning om at disse tallene gjelder pasienter som ikke får sekundærforebyggende behandling. Med god oppfølging og profylakse er sannsynligvis disse tallene for høye (21). Basert på data for en uselektert (i henhold til type og alvorlighetsgrad) populasjon pasienter som fikk hjerneinfarkt i 2013 og 2014 beregnet vi risiko for residivslag mellom 90 og 365 dager til 3,1% og deretter 2,6% (11).

Pasientenes alder er en viktig faktor særlig for analyser med langtidsperspektiv. Startalderen i vår modell er satt til 68 år som tilsvarer både alder til pasienter fra RCTene og gjennomsnittlig alder av pasienter som får trombektomi i Norge per i dag. Gjennomsnittlig alder for alle pasienter med slag i Norge er derimot noe høyere, 74 år (18). Vi har undersøkt hvilken betydning høyere startalder ville ha på resultater av analysene. En analyse med startalder på 74 år og 19 sykluser i stedet for 25, gav noe høyere kostandeffektivitetsbrøk (på ca. 30 000 norske kroner per QALY), som ikke endrer vår konklusjon.

Kunnskapsgrunnlaget for effekt av behandlingen viser at behandlingseffekten ikke minsker med økende alder. En metaanalyse utført på en undergruppe av totalt 198 pasienter som var over 80 år, viste risikoreduksjon på 2,09 (sammenlignet med 1,69 for voksne pasienter under 80) (15).

Konklusjon

Vår kostnadseffektivitetsanalyse viser at trombektomi er en kostnadseffektiv behandling for pasienter med hjerneinfarkt og okklusjon i store blodkar sammenlignet med standardbehandling alene.

En tredobling av antall pasienter som behandles med trombektomi vil medføre en merkostnad for helsetjenesten på ca. 18 millioner kroner.

Det er usikkerhet knyttet til kostnadsestimatene. Prospektive kostnadsstudier som følger opp norske pasienter med hensyn til kostnader for helsetjenester vil kunne redusere usikkerheten.

Vedlegg

Tabeller med beregning av budsjettsvirkninger

PASIENTGRUNNLAG:		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kun standard behandling	Trombolyse	451	451	451	451	451
	Trombektomi	0	0	0	0	0
Dagens praksis (300+151)	Trombolyse	300	300	300	300	300
	Trombektomi	151	151	151	151	151
Utvidet tilbud om trombektomi	Trombolyse	300	225	150	76	0
	Trombektomi	151	226	301	376	451

PASIENTGRUNNLAG:	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kun standard behandling					
Trombolyse	114 104 235	142 441 814	170 071 763	196 915 476	222 907 981
Trombektomi	0	0	0	0	0
Kostnader totalt	114 104 235	142 441 814	170 071 763	196 915 476	222 907 981
Dagens praksis (300+151)					
Trombolyse	75 900 821	94 750 652	113 129 775	130 985 904	148 275 819
Trombektomi	48 753 615	57 164 077	65 411 114	73 469 847	81 318 830
Kostnader totalt	124 654 436	151 914 729	178 540 889	204 455 751	229 594 649
Utvidet tilbud om trom- bektomi					
Trombolyse	75 900 821	75 775 447	70 456 907	60 293 595	44 646 863
Trombektomi	48 753 615	81 379 449	118 019 240	158 566 938	202 907 566
Kostnader totalt	124 654 436	157 154 896	188 476 147	218 860 533	247 554 429

Trombolyse 451 - situasjon 1					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse	451				
Kostnader Standardbehandling	114 104 235	28 337 579	27 629 949	26 843 713	25 992 505

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse		451			
Kostnader Standardbehandling		114 104 235	28 337 579	27 629 949	26 843 713

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse			451		
Kostnader Standardbehandling			114 104 235	28 337 579	27 629 949

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall trombektomier				451	
Kostnader Standardbehandling				114 104 235	28 337 579

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall trombektomier					451
Kostnader Standardbehandling					114 104 235

Trombolyse 300 - situasjon 2

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse	300				
Kostnader Standardbehandling	75 900 821	18 849 831	18 379 123	17 856 129	17 289 915

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse		300			
Kostnader Standardbehandling		75 900 821	18 849 831	18 379 123	17 856 129

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse			300		
Kostnader Standardbehandling			75 900 821	18 849 831	18 379 123

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall trombektomier				300	
Kostnader Standardbehandling				75 900 821	18 849 831

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall trombektomier					300
Kostnader Standardbehandling					75 900 821

Trombolyse 300 - 0 situasjon 3

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse	300				
Kostnader Standardbehandling	75 900 821	18 849 831	18 379 123	17 856 129	17 289 915

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse		225			
Kostnader Standardbehandling		56 925 616	14 127 373	13 784 343	13 392 096

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse			150		
Kostnader Standardbehandling			37 950 411	9 424 915	9 189 562

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall trombektomier				76	
Kostnader Standardbehandling				19 228 208	4 775 290

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall trombektomier					0
Kostnader Standardbehandling					0

Trombektomi 151 - situasjon 2

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse	151				
Kostnader Trombektomi	48 753 615	8 410 462	8 247 037	8 058 733	7 848 983

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse		151			
Kostnader Trombektomi		48 753 615	8 410 462	8 247 037	8 058 733

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse			151		
Kostnader Trombektomi			48 753 615	8 410 462	8 247 037

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall trombektomier				151	
Kostnader Trombektomi				48 753 615	8 410 462

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall trombektomier					151
Kostnader Trombektomi					48 753 615

Trombektomi 151 -451 situasjon 3

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse	151				
Kostnader Trombektomi	48 753 615	8 410 462	8 247 037	8 058 733	7 848 983

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse		226			

Kostnader Trombektomi		72 968 987	12 587 844	12 343 248	12 061 415
-----------------------	--	------------	------------	------------	------------

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kohort størrelse			301		
Kostnader Trombektomi			97 184 359	16 765 226	16 439 458

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall trombektomier				376	
Kostnader Trombektomi				121 399 731	20 942 607

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall trombektomier					451
Kostnader Trombektomi					145 615 103

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinjer. Behandling og rehabilitering ved hjerneslag. ISBN-978-82-8081-153-0. Oslo: Helsedirektoratet; 2010. (IS-1688).
2. Frønsdal KB, Skår Å, Stoinska-Schneider A, Ormstad SS, B F. Mekanisk trombektomi ved akutt hjerneinfarkt. Rapport fra Folkehelseinstituttet. ISBN 978-82-8082-744-9. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2016. (Folkehelseinstituttet).
3. Finansdepartement. Prinsipper og krav ved utarbeidelse av samfunnsøkonomiske analyser. Det Kongelige Finansdepartement. Rundskriv R-109/2014. 30.04.2014.
4. Helsedirektoratet. Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder [Economic evaluation of healthcare interventions - a guide]. IS-1985.
5. Ellekjær H, Fjærtøft H, Indreavik B, Mørch B, Skogseth-Stephani R, Varndal T. Norsk Hjerneslagregister. Årsrapport 2015. St. Olavs Hospital: 2016. (Årsrapport 2015).
6. Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, Sunderland T, Ames D, Lobotesis K. Cost-Utility Analysis of Mechanical Thrombectomy Using Stent Retrievers in Acute Ischemic Stroke. Stroke 2015;46(9):2591-2598.
7. EUnetHTA. Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke. Pilot rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Feb2016 EUnetHTA; 2015. (Pilot ID: WP5-SB-16).
8. Carlsson KS. Kostnadseffektivitet för trombektomi med stent retriever som tillägg till standardbehandling – en analys baserad på populationsdata från Riksstroke. 22.10.2015. Malmö: Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet; 2015.
9. Thunman J, Södergård B, Eckard N, Nilsson C, Hiort S. Hälsoekonomisk utvärdering av trombektomi för behandling av akut svår ischemisk stroke. Kunskapsunderlag. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Stockholm: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2015. (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 01009/2015).

10. Leppert MH, Campbell JD, Simpson JR, Burke JF. Cost-Effectiveness of Intra-Arterial Treatment as an Adjunct to Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2015;46(7):1870-1876.
11. Kristoffersen DT. Personlig kommunikasjon med Doris Tove Kristoffersen, Forsker/Statistiker ved Kunnskapscenteret for helsetjenesten i Folkehelseinstituttet. 2016.
12. Statistisksentralbyrå. SSB Life Tables 2015.[Oppdatert 08.11.2016; Lest 06.06.2016]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/en/befolkning/statistikker/dode/aar/2016-03-09?fane=tabell#content>.
13. Helsedirektoratet. Regelverk Innsatsstyrt finansiering 2016. IS-2417.
14. Sandercock P, Berge E, Dennis M, Forbes J, Hand P, Kwan J, et al. A systematic review of the effectiveness, cost-effectiveness and barriers to implementation of thrombolytic and neuroprotective therapy for acute ischaemic stroke in the NHS. *Health Technol Assess* 2002;6(26):1-112.
15. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet* 2016;387(10029):1723-1731.
16. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, collaborators eafth. Supplementary appendix. Supplement to: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials.[Lest 22.10.2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.thelancet.com/cms/attachment/2062752210/2065342516/mmc1.pdf>.
17. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health* 2014;17(1):5-14.
18. Folkehelseinstituttet. Hjerte- og karregisteret. Rapport for 2015. . Nasjonalt folkehelseinstitutt; 2016. (ISSN nummer: 1894-5058).
19. Indredavik B. Personlig kommunikasjon med Bent Indredavik, Faglig leder Norsk hjerneslagregister. 2016.
20. Hiort S, Nilsson C, Nilsson F, Södergård B, Eckard N, Thunman J. Hälsoekonomisk utvärdering av trombektomi för behandling av akut svår ischemisk stroke. Del 2. Kunskapsunderlag. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Stockholm: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2016. (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 4035/2015).
21. Tveiten A. Personlig kommunikasjon med Arnstein Tveiten, overlege ved Sørlandet sykehus. 2016.
22. Sporns PB, Minnerup J, Warneke N, Dziewas R, Hanning U, Berkemeyer S, et al. Impact of the Implementation of Thrombectomy with Stent Retrievers on the

Frequency of Hemicraniectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke. Clin
Neuroradiol 2015.

23. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA 2016;316(12):1279-1288.

www.fhi.no

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Desember 2016
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no