

Refusjonsrapport – Levemir (insulin detemir) til behandling av diabetes type 1

1 Oppsummering

Insulin detemir (Levemir) har indikasjon for behandling av diabetes mellitus. Novo Nordisk har søkt om refusjon etter blåreseptforskriftens § 9 for behandling av diabetes type 1.

Det sentrale i behandlingen av diabetes er å unngå hendelser som fører til forringet livskvalitet og for tidlig død. Slike hendelser er særlig knyttet til komplikasjoner ved diabetes, både akutte og langtidskomplikasjoner. Et sentralt dilemma i behandlingen av diabetes er at ønsket om å redusere blodsukkernivået av hensyn til å unngå senkomplikasjoner kan komme i konflikt med økende hyppighet av hypoglykemier. Glykosylert hemoglobin (HbA1c) er et viktig mål på blodsukkernivået. Man måler andelen hemoglobinmolekyler i blodet som har bundet glukose til seg. Verdien gjenspeiler det gjennomsnittlige glukosenivået i blodet de siste 6 – 10 uker før målingen. Det er gjort studier som viser at det er en sammenheng mellom HbA1c og senkomplikasjoner ved diabetes.

Ut fra en oppsummering av den kliniske effektdokumentasjonen er det rimelig å forvente at insulin detemir gir en beskjeden reduksjon i HbA1c sammenliknet med NPH-insulin. Den eksakte størrelsen på reduksjonen er imidlertid usikker. Effekten av å variere blodsukkerreduksjonen på modellens resultat er ikke analysert i sensitivitetsanalyser, bortsett fra et alternativ der forskjellen i HbA1c er fjernet helt. Selv om man antar at det ikke er noen forskjell i HbA1c mellom insulin detemir og NPH-insulin gir modellen resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive.

Samlet sett virker det også rimelig å forvente at insulin detemir i gjennomsnitt gir en liten reduksjon i antallet milde hypoglykemier. Den eksakte størrelsen på reduksjonen er imidlertid usikker. Effekten av å variere reduksjonen i milde hypoglykemier på modellens resultat er analysert i sensitivitetsanalysen. Selv om man antar at det ikke er noen forskjell i milde hypoglykemier mellom insulin detemir og NPH-insulin gir modellen resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive.

I tillegg til forskjell i HbA1c og rate av milde hypoglykemier ser det ut til at det som har størst betydning for modellens resultater er nytteverdier knyttet til senkomplikasjoner og hypoglykemier. Sensitivitetsanalysen viser at hvis man antar at hypoglykemier ikke gir reduksjon i livskvalitet øker kostnaden per QALY betydelig, men holder seg fortsatt innenfor det som vanligvis regnes som kostnadseffektivt. Også nyttetap ved andre komplikasjoner er av betydning for resultatet og er analysert i en sensitivitetsanalyse der man har brukt alternative nytteverdier fra Michigan. Denne analysen er imidlertid ikke tilfredsstillende. Det er ikke sett på effekten av å variere nyttetapet ved hypoglykemier og senkomplikasjoner samtidig.

Et problem ved refusjonssøkers helseøkonomiske analyse er at det kun er gjennomført enveis sensitivitetsanalyser. Hvis man endrer sentrale variable til ekstreme verdier en for en synes modellen fortsatt å gi kostnadseffektive resultater. Et problem med enveis sensitivitetsanalyser er imidlertid at det er lett å finne ekstreme verdier, men vanskelig å bestemme hvor sannsynlige de er. Det er også ofte usannsynlig at enkeltparametre separat vil endre beslutningen. Selv om ikke en enkelt variabel alene ser ut til å endre beslutningen kan det være betydelig usikkerhet når flere variabler sees i sammenheng. Enveis

sensitivitetsanalyser undervurderer derfor usikkerheten. Problemet er at man ikke får sett effekten av samvariasjon i variablene, dvs. f. eks både redusere forskjellen i HbA1c og nyttetapet ved hypoglykemier samtidig. I tillegg er endring i HbA1c analysert deterministisk. Den helseøkonomiske analysen gir dermed et dårlig grunnlag for å vurdere konsekvensen av å variere flere variable samtidig.

Refusjonssøkers helseøkonomiske analyse beregner at insulin detemir gitt som tillegg til kortidsvirkende insulinanalog til pasienter med diabetes type 1 gir en livstidsgevinst per pasient på 0,1 leveår og 0,19 kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenliknet med NPH-insulin. Sammenliknet med en forventet gjenværende kvalitetsjustert levetid per pasient på 7,7 år ved behandling med NPH-insulin er mereffekten ved behandling med insulin detemir beskjeden (med en økning i gjenværende kvalitetsjustert levetid på 2,5 %). Merkostnaden per pasient var 24 970 kroner i løpet av gjenværende levetid. Dette gir en kostnad på i overkant av 130 000 kroner per kvalitetsjustert leveår vunnet. Refusjonssøker beregner at ved en betalingsvilje på 350 000 kroner per QALY er det ca. 80 % sannsynlighet for at insulin detemir er kostnadseffektivt gitt beregningenes forutsetninger. Legemiddelverket antar at betalingsviljen for en QALY i det norske helsevesenet ligger over 350 000 kroner. En slik beregning sier ikke noe om konsekvensen av å ta feil og gir dermed ikke fullstendig grunnlag for å vurdere usikkerheten. Dette kan analyseres gjennom en analyse av net benefit. Dette er ikke gjort. Det ville også være mulig å analysere enkeltparametres betydning. Ut fra gevinstene i QALY og kostnadsforskjellene antar Legemiddelverket likevel at konsekvensene av å ta feil er relativt små.

Ut fra den foreliggende dokumentasjon mener Legemiddelverket det er overvekt av sannsynlighet for at insulin detemir er kostnadseffektivt og at det oppfyller vilkårene for opptak på generell refusjon. Denne vurderingen er beheftet med usikkerhet. Noe av usikkerheten er tatt hensyn til. Det foreligger imidlertid ytterligere usikkerhet som det ikke har vært mulig å vurdere på en tilfredsstillende måte. Dette er knyttet til modellens transparens og dens håndtering av usikkerhet. Novo Nordisk har bekreftet at de kan bidra til at det framskaffes ytterligere dokumentasjon rundt modellens oppbygging og dens håndtering av usikkerhet. Når det gjelder usikkerhet kan dokumentasjon framskaffes i løpet av et par måneder. Mer dokumentasjon av selve modellen kan framskaffes raskt, men når endelig godkjente versjoner av denne dokumentasjon vil foreligge er usikkert.

Legemiddelverket vil derfor anbefale at det før insulin detemir eventuelt gis generell refusjon innhentes ytterligere dokumentasjon om disse forholdene og at generell refusjon for insulin detemir gjøres avhengig av at det ikke kommer opp ting her som vesentlig svekker kostnadseffektiviteten eller øker usikkerheten. Legemiddelverket vil ta initiativ til at denne dokumentasjon framskaffes og at dette skjer så raskt som mulig.

Konklusjonene over gjelder bruk av insulin detemir hos pasienter med diabetes type 1 generelt. Det er sannsynlig at bruk innenfor de vilkår som er satt opp for delegering av individuell refusjon av NAV kan bedre kostnadseffektiviteten ytterligere. Et alternativ til generell refusjon for alle pasienter med diabetes type 1 kan derfor være generell refusjon for pasienter som oppfyller vilkårene spesifisert i punkt 4.3.

Innholdsfortegnelse

1	Oppsummering	1
	Innholdsfortegnelse.....	3
2	Søknadslogg.....	4
3	Introduksjon/Bakgrunn.....	4
3.1	Beskrivelse av det underliggende helseproblem	4
3.2	Eksisterende behandlingsmuligheter.....	5
4	Behandling med insulin detemir (Levemir).....	8
4.1	Om effektmål.....	8
4.2	Effektstudier	8
4.3	Terapianbefaling.....	13
5	En legemiddeløkonomisk analyse av virkestoff (preparat)	14
5.1	Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat	14
5.2	Sammenlikningsalternativ	15
5.3	Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ	15
5.4	Modellering av effekten av insulin detemir på helsenytt (livskvalitet)	17
5.5	Kostnader	20
5.5.1	Direkte kostnader	20
5.5.2	Indirekte kostnader.....	24
5.5.3	Legemiddelets kostnadseffektivitet.....	24
5.6	Andre helseøkonomiske analyser.....	26
6	Diskusjon	27
6.1	En totalvurdering (og drøfting av søknadens begrensninger og metodesvakheter)	27
6.2	Valg av refusjonsordning	29
7	Konklusjon.....	30
8	Referanser	31

2 Søknadslogg

Refusjonssøker: Novo Nordisk A/S.

Preparat: Levemir
Virkestoff: Insulin detemir
Indikasjon: Behandling av diabetes mellitus.
ATC-nr: A10AE05
Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2007-04-18
Saksbehandlingstid løper fra: 2007-04-25
Klokkestopp: 2007-10-15 til 2007-12-07
Innstilling sendt til Helsedepartementet: 2008-01-02
Saksbehandlingstid: 199 dager

Insulin detemir (Levemir) har indikasjon for behandling av diabetes mellitus. Novo Nordisk har søkt om refusjon etter blåreseptforskriftens § 9 for diabetes type 1. Det er beregnet at refusjon av insulin detemir for type 1 diabetes vil medføre merutgifter for folketrygden på over 5 millioner kroner per år om 5 år. Legemiddelverket fattet derfor den 18.09.2007 vedtak om at insulin detemir (Levemir) ikke oppfyller vilkårene for opptak på blå resept. Legemiddelverket har imidlertid likevel utredet legemidlets refusjonsverdiget i tråd med legemiddelforskriftens § 14-29.

NovoNordisk har tidligere søkt om refusjon for insulin detemir (Levemir). Denne søknaden ble avslått i 2005. Hovedårsaken til at søknaden ble avslått var at det var brukt feil sammenlikningsalternativ.

Legemiddelverket sendte forespørsel om tilleggsopplysninger 15. oktober 2007. Denne ble besvart i brev av 22. november 2007, i møte den 03. desember 2007 og i brev av 07.12.2007. Saksbehandlingstiden ble stoppet i perioden fram til 7. desember.

Insulin detemir tas som subkutan injeksjon en eller to ganger per døgn.

3 Introduksjon/Bakgrunn

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Diabetes kan dels skyldes manglende produksjon av insulin og dels at insulinet har manglende effekt på transporten av glukosen fra blodet til vevscellene (såkalt insulinresistens). Diabetes deles vanligvis inn i to hovedgrupper:

Diabetes av type 1 skyldes at cellene i bukspyttkjertelen som produserer insulin gradvis ødelegges gjennom en autoimmunlignende prosess. Produksjonen av insulin vil dermed etter hvert stoppe opp. Uten insulin forblir glukosen i blodet og kan ikke brukes som energi for muskel og vevsceller. Dette er en dødelig tilstand og pasientene må derfor tilføres insulin. Diabetes type 1 kan starte i alle aldre, men vanligvis under 40 år (1).

Diabetes av type 2 skyldes både redusert insulinproduksjon og redusert effekt av insulinet, dvs. at den glukosesenkende effekten av en gitt insulindose er mindre enn normalt. Type 2 diabetes vil forverres over tid og det blir gradvis vanskeligere å opprettholde blodglukosekontrollen. Sykdommen begynner ofte som en insulinresistens. For å opprettholde

insulinnivået og holde glukosenivået nede vil bukspyttkjertelen svare med å produsere mer insulin. Over tid vil cellene som produserer insulin bli ”utbrent” og insulinutskillelsen vil gradvis bli redusert. Dette gjør at mange pasienter etter 5 – 10 års sykdom må behandles med insulin. Andelen er anslått til 30 – 40 % etter 10 års varighet av sykdommen (1).

Det sentrale i behandlingen av diabetes er å unngå hendelser som fører til forringet livskvalitet og for tidlig død. Slike hendelser er særlig knyttet til komplikasjoner ved diabetes, både akutte- og senkomplikasjoner. Akutte komplikasjoner består særlig av hypoglykemier, dvs. at blodsukkernivået blir for lavt, mens senkomplikasjoner omfatter øyesykdom, nyresykdom, nevropati og hjerte- og karsykdom. Et sentralt dilemma i behandlingen av diabetes er at ønsket om å redusere blodsukkernivået av hensyn til å unngå senkomplikasjoner kan komme i konflikt med økende hyppighet av hypoglykemier. Frykten for hypoglykemier kan være en av faktorene som forklarer at man relativt ofte ikke oppnår behandlingsmålet når det gjelder blodsukkernivå.

Basert på tall fra helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT), regner man med at prevalensen av diabetes hos voksne i Norge ligger i overkant av 3 %, dvs. 90 – 120 000 personer (1). Det finnes imidlertid mange med uoppdaget diabetes. Man regner med at 85 % av de med diabetes har diabetes av type 2. Dette betyr at hvis vi anslår det å være 110 000 personer med diagnosen diabetes i Norge i dag, er det ca 90 000 med diabetes type 2 og ca 20 000 med type 1.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Pasienter med diabetes type 1 må ha insulintilførsel for å overleve, dvs. for å unngå hyperglykemi og ketoacidose. Det er også vist gjennom store kliniske studier, særlig Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (2) at intensiv behandling med insulin reduserer risikoen for mikrovaskulære senkomplikasjoner. Type 1 diabetikere har en økt risiko for hjertekarsykdom og epidemiologiske studier har vist en sammenheng mellom diabetes type 1 og hjertekarsykdom. Det fantes imidlertid lenge ingen randomiserte kliniske studier som hadde vist at reduksjon i blodsukker kunne redusere forekomsten av hjertekarsykdom, f eks var det for få hendelser i DCCT til at man kunne finne signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene (2).

En oppfølgingsstudie av DCCT (3), publisert i 2005, støtter imidlertid teorien om høyt blodsukker som årsak til hjertekarsykdom. Opprinnelig ble 1441 pasienter uten hjertekarsykdom, høyt blodtrykk eller kolesterol randomisert til intensiv og tradisjonell blodsukkerkontroll og fulgt opp i gjennomsnittlig 6,5 år. Ved avslutning av studien var HbA1c 1,7 % lavere hos pasientene som fikk intensiv behandling. Pasientene kunne velge å være med på en oppfølging av denne studien, kalt EDIC. Alle pasienter ble da tilbudt intensiv behandling og i løpet av studien forsvant forskjellen i blodsukkernivå. Etter 17 års oppfølging (inkl. 6,5 år i DCCT) var det fortsatt 93 % av de opprinnelige pasientene som var med i studien. Intensiv behandling reduserte risikoen for alle typer hjertekarsykdom med 42 % (95 % KI 9 til 63 %, $p=0,02$). Absolutt reduksjon i rate av hendelser var 0,42 per 100 pasientår, fra 0,8 per 100 pasientår til 0,38 per 100 pasientår (3). En regresjonsanalyse viser at noe av reduksjonen i risiko for hjertekarsykdom antakelig går via nyresykdom som er sterkt assosiert med økt risiko for hjertekarsykdom. HbA1c forklarer en stor del av forskjellen i risiko for hjertekarsykdom. En 10 % reduksjon i HbA1c var assosiert med en 20 % reduksjon i risiko for kardiovaskulære hendelser.

CORE-modellen henter imidlertid ikke risikodata fra DCCT/EDIC, men fra UKPDS og Framingham-studien. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (4) ble gjort på pasienter med type 2 diabetes. UKPDS studien varte i 20 år fra 1977 til 1997 og ble gjort i sentre i Storbritannia. UKPDS studerte effekten av å redusere blodsukkernivået på risiko for senkomplikasjoner hos pasienter med diabetes type 2. Risikoen avhenger av alder, hvor lenge man har hatt diabetes, kjønn, rase, røykevaner, HbA1c, systolisk blodtrykk, kolesterol (TC). Det er i CORE antatt at disse dataene kan overføres til pasienter med diabetes type 1. UKPDS-risk engine ble brukt som kilde for risiko for første hjerteinfarkt og slag, mens Framingham ble brukt for senere hjerteinfarkt og hjertesvikt. Framinghamstudien var en epidemiologisk studie som ble startet i byen Framingham i USA like etter andre verdenskrig. Framinghamstudien ble opprinnelig gjort på pasienter uten tidligere koronarsykdom. I den helseøkonomiske analysen er det imidlertid brukt oppdaterte data fra Framingham basert på artikkelen til D'Agostino (5). D'Agostino rapporterer data fra Framingham med separate modeller for menn og kvinner og pasienter med og uten etablert koronarsykdom. Studien inkluderer måling 11 (1968 – 1971) og 15 (1977 – 79) for Framingham-kohorten og syklus 1 – 3 for barn og ektefeller av personer som deltok i Framingham (egen studie) (1971-5, 79 – 82 og 84-87). 1 176 undersøkelser ble inkludert for etablert koronarsykdom mot 10 156 for friske. CORE-modellen bruker data fra UKPDS fordi Framingham-studien inkluderte svært få personer med diabetes og epidemiologiske studier viser at pasienter med diabetes har høyere risiko for hjertekarsykdom enn befolkningen ellers.

Behandling med insulin vil være individuell og må tilpasses behovet til den enkelte pasient bla. basert på hyppige egenmålinger av blodsukker. Doseringen er derfor også individuell, men kroppsvekt er en viktig faktor. Målet er høye insulinverdier etter måltid og lavere stabile verdier mellom måltider og om natten (6). NSAM har satt opp følgende behandlingsmål: Fastende blodglukose mellom 5 og 6 mmol/L og ellers 4,5 – 10 mmol/L. Dette tilsvarer HbA1c under 7 %. For eldre (personer over 75 år) ligger anbefalingene noe høyere (HbA1c < 9 %) (1). Ved økt fysisk aktivitet bør man spise mer og redusere dosen insulin.

Insulin kan deles i tre typer:

Hurtigvirkende humaninsulin og insulinanaloger. Hurtigvirkende humaninsulin begynner å virke etter ca 30 minutter, får maksimal virkning etter 1 – 3 timer og virkningen opphører stort sett etter 5 – 8 timer. Insulinanalogene har enda hurtigere virkningstid. Hurtigvirkende insulin tas i forbindelse med måltider.

Middels langsomtvirkende insulin (NPH-insulin). Ofte også kalt langtidsvirkende insulin. Disse begynner å virke etter ca 1,5 timer og har maksimal virkning mellom 4 og 12 timer. Etter 24 timer er effekten opphørt. NPH-insulin brukes som basisinsulin for å gi en mest mulig jevn tilførsel av insulin gjennom hele døgnet (mellom måltidene)

Faste blandinger av hurtigvirkende insulin og middels langsomtvirkende insulin. Disse tas i tilknytning til måltidene. De to typene insulin beholder sin virkningskurve selv om de blandes. Dette er et enklere behandlingsregime og var mer brukt før.

De senere årene har vi også fått langtidsvirkende insulinanaloger som insulin glargin og insulin detemir.

Selv om behandlingen skal tilpasses den enkelte kan den likevel sies å ta form av noen få behandlingsregimer (1):

- Flerinjeksjonsregime innebærer at middels langsomtvirkende insulin injiseres 1 eller 2 ganger om dagen (som oftest kveld) og hurtigvirkende før hvert måltid. Dette gir bedre kontroll, fleksibilitet og etterligner kroppens naturlige insulinnivå, men krever mer innsikt og egenkontroll. Dette er standardbehandlingen i dag og bør anvendes av de fleste. Også regimer hvor man tar NPH-insulin opp til 4 ganger om dagen er kjent. Dette er vanligere i Syd-Europa, men ikke i Norge.
- Andre regimer. To eller tre injeksjoner med blandingsinsulin (hurtigvirkende og langtidsvirkende insulin ferdig blandet) per dag. Noen får for høyt blodsukker ved kun to injeksjoner og bruker blandingsinsulin morgen, hurtigvirkende til middag og langtidsvirkende til kvelden.

Det er flere tegn som tyder på at kvaliteten på dagens diabetes behandling ikke er god nok. Data fra HUNT viste at halvparten av pasientene under 75 år hadde HbA1c over 7,5 %, dvs. over de tidligere anbefalte behandlingsmålet som nå er senket (1). Frykt for hypoglykemier kan være en av faktorene som forklarer at man ikke oppnår behandlingsmålet, dvs. at man ikke behandler aggressivt nok av frykt for hypoglykemier.

Salg av langtidsvirkende insulin

Tabell. 1. Salg av langtidsvirkende insulin siste 12 måneder sammenliknet med foregående 12 måneder. Mill. kroner.

	des. 2005 - nov. 2006	Andel	des. 2006 - nov. 2007	Andel
NPH-insulin	123,6	81%	120,1	74%
Langtidsvirkende analoger	29,7	19%	41,9	26%
Langtidsvirkende insulin totalt	153,3	100%	162	100%

Tabell viser at langtidsvirkende insulin solgte for 162 mill. kroner siste 12 måneder. Dette var en økning på i underkant av 6 % fra foregående 12 måneder. Målt i definerte døgndoser økte salget med 2 %. De langtidsvirkende insulinanalogenes andel av markedet for langtidsvirkende insulin var på 26 % de siste 12 måneder. Målt i definerte døgndoser var deres markedsandel 16 % noe som var en vekst på 4 prosentpoeng fra foregående 12 måneder. Det var i 2006 i følge Reseptregisteret ca. 2 300 personer som hentet ut insulin detemir minst en gang. Det var i alt 6 200 personer som fikk utlevert langtidsvirkende insulinanaloger. Tall for 2007 foreligger ikke enda. Det antas at det store flertallet av disse får individuell refusjon for insulin detemir.

Langtidsvirkende insulin brukes både av pasienter med diabetes type 1 og 2. Det finnes ingen statistikk over hvordan salget fordeler seg på disse to pasientgruppene. Hvis man regner med at det er 25 000 pasienter med diabetes type 1 og at de bruker en definert døgndose per dag kan pasienter med diabetes type 1 maksimalt stå for ca 60 % av forbruket av langtidsvirkende insulin. Dette er antakelig en overdrivelse da definert døgndose for insulin tar utgangspunkt i totalforbruket som for mange også vil inkludere kortidsvirkende insulin. Dette betyr antakelig at en stor andel av salget av langtidsvirkende insulin går til pasienter med diabetes type 2, sannsynligvis over 50 %.

4 Behandling med insulin detemir (Levemir)

4.1 Om effektmål

Diagnostisering og behandlingsmål for diabetes er nøye knyttet opp mot målinger av glukosenivået i blodet. Blodglukose kan måles på flere måter:

- Ikke fastende (dvs. når som helst uten hensyn til måltid).
- Fastende dvs. etter faste i 8 – 14 timer. Dette er et vanlig mål. Man måler her mengden glukose i blodet i mmol per liter. Blodet består av plasma (væske) og levende celler (røde og hvite blodceller og blodplater). Fastende glukosenivå kan måles både som andel glukose i plasma og andel glukose i blodet totalt, dvs. med alle dets bestanddeler). Dette måles i mg per dl eller mmol per l. Fastende plasmaglukose forkortes ofte FPG og fastende blodglukose forkortes ofte FBG.
- Blodglukosverdi 2 timer etter inntak av 75 g glukose (2-h PG). Man måler her blodsukkernivået i etterkant av et standardisert ”måltid”.
- I tillegg er glykosylert hemoglobin (HbA1c) et viktig mål. Man måler andelen hemoglobinmolekyler i blodet (en viktig bestanddel i røde blodlegemer) som har bundet glukose til seg. Verdien gjenspeiler det gjennomsnittlige glukosenivået i blodet de siste 6 – 10 uker før målingen. HbA1c gir et bedre bilde av glukosenivået over tid enn enkeltmålinger av glukosenivå fordi det er mindre følsomt for tilfeldige svingninger (1).

4.2 Effektstudier

Det sentrale i behandlingen av diabetes er å unngå hendelser som fører til forringet livskvalitet og for tidlig død. Slike hendelser er særlig knyttet til komplikasjoner ved diabetes, både akutte og langtidskomplikasjoner. Det sentrale endepunktet (effekt målet) er derfor vanligvis antall slike hendelser. Hvis man kan dokumentere at det er sannsynlig at et legemiddel vil ha effekt på insidensen av senkomplikasjoner vil dette ha stor innvirking på legemidlets kostnadseffektivitet både via sparte ressurser i helsevesenet, økt livskvalitet og sparte leveår. Mål på blodsukkernivå er å anse som et mellomliggende endepunkt. HbA1c er det viktigste mellomliggende endepunkt fordi det er gjort studier som viser at det er en sammenheng mellom HbA1c og senkomplikasjoner ved diabetes (DCCT ved diabetes type 1 og UKPDS ved type 2). Det er ikke gjennomført studier som direkte har sett på effekten av insulin detemir på senkomplikasjoner. Dette ville krevd studier over lang tid – 10 år eller mer. Dokumentasjon av effekten av insulin detemir på HbA1c er derfor viktig for å kunne ekstrapolere effekten i forhold til senkomplikasjoner.

Novo Nordisk har i sin helseøkonomiske analyse regnet med at insulin detemir gir en beskjeden reduksjon i HbA1c sammenliknet med behandling med vanlig humant insulin (langtidsvirkende NPH-insulin). Dette er basert på en meta-analyse av 3 randomiserte kliniske studier. Tabell 1 viser en oversikt over relevante studier av effekten av Levemir. Studiene som ble inkludert i Novo Nordisk meta-analyse er uthevet.

Tabell 2. Oversikt over randomisert, langvarige kliniske studier av effekten av insulin detemir på HbA1c og hypoglykemier.

Forfatter	Sammenlikning	Varighet uker	Antall behandlet	HbA1c ved start	Forskjell i HbA1c i Levemir-gruppen vs NPH-gruppen	Symptomatiske og ikke-symptomatiske hypoglykemier totalt. Relativ risiko	Alvorlige. Relativ risiko	Nattlige symptomatiske og ikke symptomatiske hypoglykemier. Relativ risiko	Alvorlige nattlige. Relativ risiko
Russell-Jones 2004	Detemir+humant korttidsvirkende insulin vs NPH+humant korttidsvirkende insulin	26	747	8,35/8,35	-0,12 (i.s.)	0,94 (n.s)	0,97 (i..s)	0,74	0,8 (i..s)
Home 2004	Detemir+insulin aspart vs. NPH+insulin aspart	16	408	8,6/8,7/8,5	-0,18	ca 0,7		0,5 i den ene detemir armen	
Pieber (2005)	Detemir+insulin aspart vs. NPH+insulin aspart	16	400	ca 8,1	0,01 til -0,13 (i.s.)	i.s	i.s	i.s	i.s
Hermansen 2004	Detemir+insulin aspart vs. NPH+humant korttidsvirkende insulin	18	595	8,48/8,29	-0,22	0,79		0,45	0,17
Kolendorf (2006)	Detemir+insulin aspart vs NPH+insulin aspart	2x16	130	7,9	i.s	0,82	i.s	0,5	i.s

i.s = ikke signifikant på 0,05 nivå

Det finnes mange studier på effekten av Levemir. En del av disse er kortvarige studier eller åpne oppfølgingsstudier. En del er også gjort på en annen formulering (1200 nmol/l) enn den som er kommet i salg (2400 nmol/l). En studie sammenliknet insulin detemir med insulin glargin og fant ingen forskjell i reduksjon av HbA1c fra utgangspunktet. Det var heller ingen forskjeller i hypoglykemier totalt, selv om insulin detemir ga lavere risiko for alvorlige og nattlige hypoglykemier (7).

Når man ser på langvarige, kliniske randomiserte studier av effekten av insulin detemir med den formuleringen som selges i dag, står man imidlertid igjen med noen få. Vi finner 5 relevante studier. Av disse har studien til Hermansen i tillegg til forskjellig langtidsvirkende insulin også forskjellig måltidsinsulin i de to armene. Denne måler dermed ikke bare effekten av insulin detemir og er dermed ikke rimelig å inkludere i en meta-analyse. Av de gjenstående 4 studiene er altså 3 inkludert i Novo Nordisk meta-analyse. I tillegg finner vi en studie på 130 pasienter med diabetes type 1 (8). Pasientene ble randomisert til insulin detemir eller NPH-insulin to ganger daglig i 2 perioder på 16 uker i en cross-over design.

Studiene er kort omtalt under:

Russell-Jones 2004 (9). I alt 747 pasienter fikk minst en dose insulin detemir eller NPH-insulin. Insulin detemir og NPH-insulin ble kun gitt en gang om dagen (kveld). Pasientene fikk også måltidsinsulin.

Hermansen 2004 (10). Studien sammenlikner insulin detemir i kombinasjon med insulin aspart med NPH-insulin i kombinasjon med humant kortidsvirkende insulin. Måltidsinsulinet (kortidsvirkende insulin) i de to studiearmene er altså ikke det samme. Studien isolerer dermed ikke effekten av insulin detemir. 595 pasienter ble gitt minst en dose insulin detemir eller placebo. Insulin detemir gitt morgen og kveld sammenliknes med NPH-insulin gitt morgen og kveld.

Home 2004 (11). I alt 408 pasienter fikk minst en dose detemir eller placebo. Insulin detemir-gruppen er delt i to: en som fikk insulin detemir frokost og kveld og en som fikk insulin detemir ved faste 12 timers intervaller. Insulin detemir sammenliknes med NPH-insulin gitt morgen og kveld. Begge grupper fikk måltidsinsulin i form av insulin aspart.

Pieber 2005 (12). I alt 400 pasienter fikk minst en dose detemir eller NPH-insulin. Insulin detemir-gruppen er delt i to: en gruppe fikk insulin detemir morgen og kveld og en annen gruppe fikk insulin detemir morgen og middag. Disse gruppene sammenliknes med NPH-insulin gitt morgen og kveld. Begge grupper fikk insulin aspart som måltidsinsulin.

Kølerdorf 2006 (8). 130 personer fikk insulin detemir eller NPH-insulin i kombinasjon med måltidsinsulin i to 16 ukers perioder. Insulin detemir og NPH-insulin ble gitt før frokost og ved sengetid. Etter den første perioden byttet pasientene langtidsvirkende insulin. Primært endepunkt var antall hypoglykemier.

Novo Nordisk har fått utført en metaanalyse basert på 3 av disse studiene, der effekten av insulin detemir med hensyn på HbA1c, hypoglykemier og vekt er vurdert. Meta-analysen er gjort på de individuelle pasientdataene fra studiene og intention-to-treat populasjonen er inkludert. Pasientgruppene i de to armene var like i utgangspunktet når det gjaldt demografiske kjennetegn, HbA1c, vekt, blodtrykk og blodlipider.

Alle de tre studiene var non-inferiority studier, dvs. at formålet var å vise at insulin detemir ikke gir en dårligere utvikling i HbA1c enn NPH-insulin. Resultatet av studiene viser at det er rimelig å konkludere med at insulin detemir ikke er dårligere enn NPH-insulin når det gjelder effekt på HbA1c.

Resultater fra meta-analysen er vist i tabell 3.

Tabell 3. Forskjeller i effekt mellom insulin detemir og NPH-insulin i meta-analysen.

Endepunkt	Insulin detemir	NPH-insulin	Forskjell	p-verdi
HbA1c (endring)	- 0,47	-0,34	-0,13	=0,0057
Vekt (kg)	75,8	76,4	-0,6	<0,0001
BMI	-0,04	0,17	-0,21	<0,0001
Hypoglykemier per pasientår	50,6	52,93	-2,33	n.a
Alvorlige hypoglykemier per pasientår	0,38	0,31	0,07	n.a

I tillegg til studiene over er ytterligere en studie nylig presentert på EASD (European Association for the Study of Diabetes) i september 2007. I denne studien er insulin detemir

sammenliknet med NPH-insulin over to år. Det er imidlertid for tidlig å vurdere resultatene fra denne studien da den kun er publisert som et abstrakt.

Blodsukker

Det er i den helseøkonomiske analysen lagt til grunn at insulin detemir kan redusere HbA1c med 0,13 % (absolutt) sammenliknet med NPH-insulin. Dette er basert på meta-analysen omtalt over.

I forbindelse med godkjenningen av Levemir i EMEA ble det gjort en meta-analyse av de tre studiene til Russell-Jones, Pieber og Home (13). Denne viser at behandling med insulin detemir ga en absolutt reduksjon i HbA1c på 0,11 % (95 % KI 0,01 % – 0,20 %) sammenliknet med NPH-insulin. Dette var en meta-analyse gjort på gjennomsnittseffektene fra studiene og ikke på individuelle pasientdata.

Non-inferiority marginen i de tre studiene ble definert til 0,4 %, dvs. at den største forskjellen i HbA1c i insulin detemirs disfavør som kan aksepteres for at de to behandlingene likevel skal kunne ansees som likeverdige, ble satt til 0,4 %. Ut fra resultatene fra de to meta-analysene virker det imidlertid rimelig å anta at insulin detemir gir en liten statistisk reduksjon i HbA1c. Det er imidlertid tvilsomt om denne effekten er klinisk relevant for den enkelte pasient.

Hypoglykemier

Når det gjelder hypoglykemi spriker resultatene fra studiene. Ser vi bort fra Hermansens studie der det ble gitt ulikt måltidsinsulin i de to armene, viser 2 av de 4 gjenværende studiene reduksjon i raten av hypoglykemier totalt ved behandling med insulin detemir. I dette er det også inkludert hypoglykemier som kun er bekreftet ved blodsuktermåling og ikke gir symptomer. Man kan diskutere om ikke-symptomatiske hypoglykemier bør inkluderes, men det er et poeng at selv om pasienten ikke merker hypoglykemien i det den inntreffer f. eks om natten, kan det føre til at pasienten føler seg lite opplagt og kan ha redusert ytelsesevne dagen etter. Det finnes imidlertid lite dokumentasjon av hvordan slike hypoglykemier påvirker pasientenes livskvalitet. En (Russel-Jones 2004) av de tre studiene viser effekt på mindre alvorlige symptomatiske nattlige hypoglykemier. I tillegg viser 3 studier (Russel-Jones 2004, Home 2004, Kølendorf 2006) effekt på et samlet mål av symptomatiske og ikke-symptomatiske nattlige hypoglykemier. I studien til Home var forskjellen kun signifikant i den ene insulin detemirarmen. Ingen av studiene viste signifikant forskjell i alvorlige hypoglykemier. I den grad hypoglykemier totalt eller mindre alvorlige hypoglykemier totalt er signifikante ser det i stor grad ut til å være resultat av reduksjonen i de nattlige hypoglykemiene.

I European Public Assessment Report oppsummerer man effekten på hypoglykemier med at insulin detemir totalt sett gir lik risiko for hypoglykemier som NPH-insulin. Dette er basert på de sentrale studier av pasienter med både type 1 og 2 diabetes. Videre analyser av nattlige hypoglykemier viser imidlertid en redusert risiko for milde nattlige hypoglykemier hos type 1 diabetikere (13).

Det er viktig å understreke at flertallet av pasienter med diabetes type 1 ikke har særlige problemer med nattlige hypoglykemier. Kliniske eksperter har anslått at 20 – 30 % av pasientene har problemer med slike hypoglykemier (jf. møte i Blåreseptnemnda 25/1-05 (14)).

I den helseøkonomiske analyse har Novo Nordisk lagt vekt på ”major hypoglykemier” og alle hypoglykemier totalt. ”Major hypoglykemi” vil si en hypoglykemisk hendelse som krever assistanse fra en annen person. Dette er heretter kalt alvorlig hypoglykemi. I den helseøkonomiske analysen er det på bakgrunn av meta-analysen regnet med at behandling med insulin detemir kan gi en reduksjon i alle hypoglykemier på 2,33 hendelser per pasientår. Ut fra dokumentasjonen over virker det rimelig å anta at insulin detemir kan gi en liten reduksjon i raten av milde hypoglykemier som kan være klinisk relevant.

Som vi har sett er det ikke grunnlag i de sentrale studiene eller i EMEAs meta-analyse for å anta en reduksjon i alvorlige hypoglykemier. I Novo Nordisk meta-analyse finner man at alvorlige hypoglykemier øker med 0,07 hendelser per pasientår ved behandling med insulin detemir.

Vekt

De randomiserte studiene viser en konsistent, men beskjeden, lavere kroppsvekt i insulin detemir-gruppen sammenliknet med NPH-gruppen. Vektforskjellen er mindre enn 1 kg i løpet av 4 – 6 måneder. Novo Nordisk finner i sin meta-analyse en vektforskjell på 0,64 kg.

Effekten av å unngå en så liten vektøkning for type 1 diabetikere er av Blåreseptnemnda bedømt som ikke klinisk relevant (se tidligere oversendt referat fra møte i Blåreseptnemnda). Pasienter med diabetes type 1 har vanligvis mindre problemer med fedme og vektøkning enn pasienter med type 2 diabetes.

Vekt brukes ikke direkte i den helseøkonomiske modellen. Vekt kommer i stedet inn som del av BMI. I meta-analysen fant man en forskjell i endring av BMI fra utgangspunktet på 0,21 kg/m^2 til fordel for insulin detemir. BMI spiller imidlertid en beskjeden rolle i modellen når det gjelder risiko for senkomplikasjoner. Modellen justerer kun kvinners risiko for hjertesvikt som en funksjon av BMI. Kilde for dette er Framingham-studien som fant at BMI var en uavhengig risikofaktor for hjertesvikt hos kvinner, men ikke hos menn. Ut fra dette må det antas at HbA1c og hypoglykemier er de viktigste driverne i modellen, mens BMI og vekt spiller en beskjeden rolle.

PREDICTIVE

Dette er en stor åpen, prospektiv, observasjonsstudie uten kontrollgruppe som har fulgt pasienter med diabetes type 1 og 2 som bruker insulin detemir. Studien er ikke publisert, men den er kort omtalt i søknaden fra Novo Nordisk. Studien varte i 3 måneder, men i 6 land ble studien forlenget slik at man fikk data etter 6 måneder. 3 310 pasienter med diabetes type 1 ble fulgt i 6 måneder og ca 2500 pasienter hadde sikkerhets og effektmålinger både før studien startet og ved studiens slutt. Størstedelen av pasientene sto på et regime med langtidsinsulin og måltidsinsulin både før og etter studien. Pasientene skiftet langtidsinsulin til insulin detemir ved studiestart. Studien viste reduksjon i HbA1c, hypoglykemier og vekt etter 6 måneder.

Det er en rekke problemer med denne studien:

- 1) Den er ikke publisert og kun omtalt kort i søknaden.
- 2) Den har ingen kontrollgruppe. Det er derfor en fare for at endringer i andre variabler (konfundere) kan ha påvirket resultatet. Om og hvordan man eventuelt har forsøkt å kontrollere for dette er ikke beskrevet.

- 3) Det kan være en placeboeffekt i og med at pasient og leger visste at pasientene fikk insulin detemir.
- 4) Det er ikke oppgitt hvor mange pasienter som ligger til grunn for effektdataene, men det er helt klart at det er et frafall i studien. Dette er ikke beskrevet og det er ikke analysert om det kan ha påvirket resultatet. Det skjedde også endringer i legemiddelbruk utover byttet til insulin detemir.
- 5) En styrke ved observasjonsstudier av denne typen er at de kan inkludere pasienter som vil være mer representative (både i kjennetegn og behandlingspraksis) for de pasientene som vil få legemidlet i klinisk praksis enn pasientene i randomiserte kliniske studier. Det er ikke gjort noe forsøk på å vurdere om dette er tilfellet.

Oppsummering

Meta-analyser og andre oppsummeringer av den kliniske effekten av insulin detemir peker i retning av at insulin detemir kan gi en beskjedne reduksjoner i HbA_{1c}, milde hypoglykemier og vekt sammenliknet med NPH-insulin. Ved bedømmelse av størrelsen på disse effektene er det viktig å huske at man i studier på insulin detemir har vurdert at insulin detemir kunne gi en økning i HbA_{1c} på opp til 0,4 %-poeng uten at man ville konkludere med at insulin detemir var dårligere enn NPH-insulin. En reduksjon i HbA_{1c} på 0,13 må derfor betraktes som beskjedent og ikke klinisk relevant for den enkelte pasient. Videre må det tas i betraktning at pasienter med diabetes type 1 vanligvis har mindre problemer med vektøkning enn f. eks pasienter med diabetes type 2. En vektforskjell på 0,64 i løpet av et 4 – 6 måneder synes derfor av liten klinisk relevans. Når det gjelder hypoglykemier viser meta-analyser at antallet milde hypoglykemier i gjennomsnitt kan reduseres med 2 per pasient per år fra 53 til 51. Dette er antakelig i hovedsak nattlige hypoglykemier. En slik reduksjon er beskjeden, men kan være av klinisk relevans. Effektene omtalt over er gjennomsnittlige effekter av insulin detemir vs. NPH-insulin. Undergrupper av pasienter kan imidlertid ha en bedre effekt.

I bedømmelsen av størrelsen på kliniske effekter vil det kunne være forskjell på hva som er klinisk relevant for enkeltpasienter og hva som gir risikoreduksjon av betydning når man ser på store populasjoner. I helseøkonomiske analyser vil det være det siste perspektivet som dominerer. Det vil derfor være relevant også å gjennomføre helseøkonomiske analyser basert på beskjedne effektforskjeller. I den helseøkonomiske modellen ser man bla på effekten av HbA_{1c} på senkomplikasjoner. Forskjellen i HbA_{1c} mellom insulin detemir og NPH-insulin vil ikke kunne merkes av den enkelte pasient. HbA_{1c} er i denne sammenheng å betrakte som en risikofaktor for mikro- og makrovaskulære komplikasjoner. Den helseøkonomiske analysen ser nærmere på betydningen av denne risikoreduksjonen for den enkelte og samfunnet.

4.3 Terapianbefaling

Statens legemiddelverk ga ut en terapianbefaling når det gjelder langtidsvirkende insulinanaloger i 2005 (15). Der skrives følgende:

”De kliniske studiene har vist at de langtidsvirkende insulinanalogene har omtrent samme effekt på HbA_{1c} som NPH-insulin. Den blodglukosesenkende effekten av insulin glargin synes stort sett å være uavhengig av injeksjonstidspunktet på døgnet, under forutsetning av at det injiseres på samme tidspunkt hver dag. Tidspunkt for injeksjon bør vurderes individuelt. Bruk av langtidsvirkende insulinanaloger om kvelden gir i de fleste studier lavere (glargin og

detemir) og mindre varierende (detemir) fastende blodglukose, best dokumentert ved type 1 diabetes. Vurderingen av risiko for hypoglykemi i de sammenlignende studiene vanskeliggjøres av store forskjeller i både forekomst og definisjoner av hypoglykemi. Flere studier antyder at antall insulinfølinger, særlig om natten, er lavere ved bruk av disse langtidsvirkende insulinanalogene ved type 1 diabetes.”

Anbefalingen er som følger:

Ved oppstart av insulinbehandling er NPH-insulin førstevalg som langtidsvirkende insulin. Det er ingen grunn til at pasienter med velregulert diabetes uten alvorlig hypoglykemiproblematikk skal skifte fra NPH-insulin til insulin glargin eller insulin detemir. Behandling med insulinanaloger bør startes av leger med erfaring i insulinbehandling.

Type 1 diabetes mellitus:

Insulin glargin og insulin detemir kan forsøkes hos pasienter som ved behandling med NPH-insulin:

- har hyppige insulinfølinger om natten
- ikke oppnår behandlingsmålet for HbA_{1c} pga tilbakevendende insulinfølinger som kan relateres til bruk av NPH-insulin
- har særskilt store symptomgivende blodglukosesvingninger

5 En legemiddeløkonomisk analyse av insulin detemir (Levemir)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Effekten av Levemir er i randomiserte studier undersøkt i opp til 26 uker. Når det gjelder senkomplikasjoner har man i de kliniske studiene kun sett på mellomliggende endepunkter som HbA_{1c}. Effektene målt i de kliniske studiene er ekstrapolert til langtidseffekter på senkomplikasjoner ved hjelp av en diabetesmodell kalt CORE (16). Modellen beregner langsiktige helseeffekter og økonomiske konsekvenser av ulike behandlingsintervensjoner overfor pasienter med diabetes type 1 og 2. Modellen omfatter alle direkte helserelaterte økonomiske konsekvenser av diabetes og diabetesbehandling, dvs. både ressursbruk knyttet til langsiktige senkomplikasjoner og til akutte komplikasjoner som hypoglykemier. Videre omregnes helseeffektene ved bruk av insulin detemir sammenliknet med NPH-insulin til kvalitetsjusterte leveår vunnet. Dette gjøres ved at de ulike komplikasjonene ved diabetes regnes som ulike sykdomstilstander med ulike livskvalitetsvekter. Det er altså snakk om en cost-utility analyse.

Modellen er en Markov modell med Monte Carlo simulering. Modellen har en rekke submodeller som simulerer effekten på ulike typer senkomplikasjoner. Modellen kan beregne konsekvenser for ulike pasientpopulasjoner. I dette tilfelle er det gjort to separate simuleringer på pasienter med samme kjennetegn som i de 3 studiene som inngår i meta-analysen og i observasjonsstudien PREDICTIVE.

Den helseøkonomiske modellen har sykler på 1 år. Når gjelder hypoglykemier er det imidlertid brukt kortere sykler (3 måneder).

Modellen eies av IMS Health. Det har derfor ikke vært mulig for Legemiddelverket å få tilgang til en elektronisk versjon av modellen. Den helseøkonomiske modellen er presentert i publiserte artikler. Artiklene beskriver forutsetninger og datakilder, men det har ikke vært mulig å kontrollere hvordan disse er implementert i modellen. En detaljert beskrivelse av modellen har heller ikke foreligget, men er etter det Legemiddelverket forstår under utarbeidelse. Modellens struktur og implementeringen av antagelser og datakilder er derfor ikke transparent.

Modellen er validert mot kliniske og epidemiologiske studier som ble brukt som datakilde for å konstruere modellen (17). Den er også validert mot kliniske og epidemiologiske studier som ikke utgjorde datakilde for modellen. Valideringen ble gjort ved at man definerte en kohort tilsvarende den fra hver enkelt studie. Man simulerte så denne kohortens utvikling over tid og sammenliknet forekomsten av komplikasjoner fra simuleringen med resultatene fra studiene. Studier ble valgt som skulle representere en rimelig variasjon i pasientpopulasjon, behandling, effektmål og tidsperiode. Flesteparten av studiene kom fra USA eller Storbritannia og kun to av studiene kom fra Norden (1 fra Finland og 1 fra Danmark). Konklusjonen av valideringen er at modellen gir en god prediksjon av resultatene fra studiene. Noen validering i forhold til norske data eller studier er imidlertid ikke gjort.

5.2 Sammenlikningsalternativ

NPH-insulin er brukt som sammenlikningsalternativ. NPH-insulin er det mest brukte langtidsvirkende insulin per i dag og det eneste med generell refusjon. Valg av sammenlikningsalternativ synes derfor rimelig.

5.3 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

Når det gjelder effekten av Levemir er følgende kliniske effekter brukt i modellen:

- En forskjell i HbA1c på 0,13 % i forhold til NPH-insulin
- En forskjell i BMI på 0,26 kg/m² til fordel for insulin detemir.
- En reduksjon i alle hypoglykemier på 2,33 per pasientår sammenliknet med NPH-insulin.
- En økning i alvorlig hypoglykemier på 0,07 per pasientår sammenliknet med NPH-insulin.

I den helseøkonomiske modellen er det regnet med en reduksjon i alle hypoglykemier fra 53 til 51 per pasientår med insulin detemir.

Disse kliniske effektene er hentet fra meta-analysen av 3 studier beskrevet over. Studiene hadde en varighet på opptil 26 uker. Modellens tidsperspektiv er resten av pasientenes levetid. Det er knyttet betydelig usikkerhet til å ekstrapolere effekten av insulin detemir målt i studier med maksimal varighet 26 uker til effekten i resten av pasientenes levetid.

Når det gjelder HbA1c antar modellen at pasientene etter den initielle nedgangen i HbA1c opplever at HbA1c holder seg tilnærmet konstant for resten av modellens varighet. Kilde for denne antagelsen er DCCT hvor man så en meget forsiktig økning i HbA1c (0,045 % per år over 6,5 år) eller en økning på 0,03 % over 10 år for en pasient med HbA1c på 8 %. DCCT/EDIC kan imidlertid tyde på at HbA1c øker noe mer etter hvert: fra 7,4 til 7,9 i intensivgruppen over de siste 11 årene i studien (3). Dette antas imidlertid å ha lite å si for resultatene av modellen da det særlig er forskjellen mellom behandlingene som har betydning

for kostnadseffektiviteten. Det er i den helseøkonomiske modellen antatt at forskjellen mellom pasienter som behandles med NPH-insulin og insulin detemir på 0,13 % holder seg så lenge modellen varer. Dette er selvfølgelig beheftet med vesentlig usikkerhet.

Også BMI antas å holde seg konstant etter den initielle endringen og forskjellen mellom de to behandlingene antas også å holde seg konstant. Dette er svært usikkert, men betyr svært lite for resultatene av modellen da BMI spiller en beskjeden rolle som risikofaktor for komplikasjoner i modellen.

Ratene av hypoglykemier ble også antatt at holdt seg konstant etter den initielle endringen slik at den initielle forskjellen holder seg ut modellens levetid.

Alternativt har man også brukt effektdata fra observasjonsstudien PREDICTIVE. Vi har tidligere omtalt de store svakhetene ved denne studien. Pga disse vil ikke den helseøkonomiske analysen basert på disse dataene bli omtalt nærmere.

Sentralt i modelleringen av behandlingens effekt på senkomplikasjoner står ekstrapolering fra det mellomliggende endepunktet HbA1c til harde endepunkter. Modelleringen av dette baserer seg på mange ulike datakilder og antagelser for de ulike komplikasjonene. Sentralt står imidlertid UKPDS for hjertekarsykdom (Framingham er også til en viss grad brukt) og DCCT for mikrovaskulære komplikasjoner. UKPDS er valgt fordi Framingham data undervurderer risikoen for makrovaskulære komplikasjoner for pasienter med diabetes fordi den inkluderte få pasienter med diabetes.

Legemiddelverket har ikke hatt tilgang til en elektronisk versjon av den helseøkonomiske modellen eller til detaljerte beskrivelser av modellens oppbygging. Det har derfor ikke vært mulig å kontrollere hvordan overgangen fra HbA1c til ulike senkomplikasjoner er modellert. Vi vet imidlertid at UKPDS kun studerte pasienter med diabetes type 2 og at selv om UKPDS viste at reduksjon i HbA1c ga en klar risikoreduksjon for mikrovaskulære komplikasjoner var konklusjonen når det gjaldt hjertekarsykdom mindre klar. Selv om man ikke fant en signifikant reduksjon i risiko for noen av de kardiovaskulære endepunktene var den relative risikoreduksjon for hjerteinfarkt på 16 % meget nær å være signifikant (95 % KI 0,71 – 1,00) (4). Subgruppe-analyser har også vist en signifikant reduksjon i kardiovaskulære endepunkter blant overvektige pasienter som ble behandlet med metformin (18). Det er senere gjort beregninger av risiko for ulike mikro- og markovaskulære komplikasjoner ved ulike nivåer av HbA1c (19, 20). Vi vet imidlertid at Framingham-studien og UKPDS ble gjort på en populasjon med betydelig høyere risiko for å dø av hjertekarsykdom enn den norske per i dag. Dette fordi risikoen for å dø av hjertekarsykdom har gått betydelig ned i Norge de senere år. Når det gjelder pasienter med diabetes er imidlertid dette mer usikkert. Om de sammenhenger mellom HbA1c og hjertekarsykdom man observerte i disse studiene fortsatt vil gjelde i en befolkning av norske diabetespasienter er usikkert. På grunn av manglende norske data om insidens og prevalens av hjertekarsykdom, både generelt og for pasienter med diabetes, er det uansett vanskelig å kontrollere dette. Samlet sett knytter det seg derfor betydelig usikkerhet til modelleringen av effekten av forskjeller i HbA1c på risiko for senkomplikasjoner. En sensitivitetanalyse viser imidlertid at modellen fortsatt gir resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive hvis man fjerner hele forskjellen i HbA1c mellom insulin detemir og NPH-insulin.

Hvor mye kan en gitt reduksjon i HbA1c redusere risikoen med?

Basert på UKPDS er det antatt at 1 prosentpoengs reduksjon i HbA1c gir 14 % relativ risikoreduksjon for hjerteinfarkt.

Basert på DCCT er det antatt at 10 % reduksjon i HbA1c (dvs. 0,8 prosentpoeng for en med HbA1c 8 %) gir relative risikoreduksjoner for ulike mikrovaskulære komplikasjoner som oppgitt i tabell 4 (21).

Tabell 4. Risikoreduksjon forbundet med 10 % reduksjon i HbA1c

Tilstand	Risikoreduksjon
Nefropati – tidlig mikroalbuminuri	28 %
Nefropati – mikroalbuminuri og proteinuri	37 %
Tidlig Background diabetisk retinopati	39 %
Proliferativ diabetisk retinopati	43 %
Makula ødem	10 %
Tidlig neuropati	32 %

5.4 Modellering av effekten av insulin detemir på helsenytt (livskvalitet).

Helsenytte knyttet til ulike diabeteskomplikasjoner er listet opp på side 14 og 15 i den helseøkonomiske rapporten. En sentral kilde til nytteverdier er UKPDS 62 (22). Dette gjelder bla. hjerteinfarkt, slag, hjertesvikt, angina.

UKPDS62 er en observasjonsstudie som estimerte effekten av de ulike komplikasjoner ved type 2 diabetes på livskvalitet og helsenytt ved hjelp av regresjonsanalyser der man kontrollerte for demografiske variabler og forekomst av andre komplikasjoner. Komplikasjonene var hjerteinfarkt, iskemisk hjertekarsykdom (angina), slag, hjertesvikt, amputasjon og blindhet. Helsenytt ble estimert ved hjelp av EQ-5D, et generisk instrument for måling av helserelatert livskvalitet med 5 dimensjoner: mobilitet, egenomsorg, dagligdagse gjøremål, smerte/ubehag og angst/depresjon. Hver dimensjon har tre nivåer: ingen problemer, noen problemer, ekstreme problemer. Til sammen gir dette 243 mulige helsetilstander. Referanseverdier for disse tilstandene kan finnes ved hjelp av spørreskjema som besvares av et tilfeldig utvalg av den generelle befolkningen i et land. I dette tilfellet ble det brukt referanseverdier fra den britiske befolkningen målt med time-trade-off spørsmål. I denne studien (UKPDS-62) ble spørreskjemaet om helsetilstander gitt til 3 667 personer med diabetes type 2 som deltok i UKPDS-studien. Dette er tverrsnittsdata, dvs. at man målte helsetilstanden på et tidspunkt (1996) da pasientene hadde deltatt i UKPDS i median 10,3 år. Man fikk fullstendige data fra 3 192 pasienter, dvs. 87 %.

I regresjonsanalysen kontrollerte man bla. for alder, kjønn og varighet av diabetes og man testet ulike regresjonsmodeller for å modellere relasjonen mellom komplikasjoner og helsenytt. Helsenytt målt med EQ-5D er en variabel som går fra – 0,594 til 1 og vanlig lineær regresjon er derfor ikke passende. Man brukte i stedet en tobitmodell der den øvre verdien på den avhengige variabel ble satt til 1. Effekten av en komplikasjon på livskvalitet

kan variere over tid. Særlig kan man tenke seg at man har en akutfase med en forbigående lav livskvalitet fulgt av en stabilisering på et noe høyere nivå. For å utforske dette inkluderte man for enkelte hendelser (hjerteinfarkt, slag, angina, hjertesvikt, amputasjon, blindhet på ett øye) to dummy-variabler som indikerte om det var første år etter hendelsen eller om det hadde gått mer enn ett år. Når man ikke fant signifikant forskjell mellom disse skulle de 2 dummyvariablene slås sammen.

Man fant ingen signifikant forskjell mellom resultatene for hendelser som hadde skjedd i foregående år og hendelser som hadde skjedd tidligere år. Dette må imidlertid tolkes med forsiktighet da antallet som opplevde hendelsen i enkelte tilfeller var lite (særlig for amputasjon tidligere år). Tilstandene for komplikasjon første år og komplikasjon senere år ble slått sammen og når en person hadde flere komplikasjoner ble dette antatt å ha additiv effekt. I CORE-modellen bruker man analysen der det skilles på første og senere år for følgende hendelser: hjerteinfarkt, slag og blindhet. For angina, hjertesvikt og blindhet bruker man imidlertid kun en verdi for alle år. Hvorfor dette skillet er gjort forklares ikke, men det kan antas at det skyldes at man regner angina, hjertesvikt og blindhet mer som tilstander som gradvis utvikles og ikke som plutselige hendelser som hjerteinfarkt. For alvorlig synstap og blindhet er det regnet med en nytteverdi på 0,734 uten at det er mulig å gjenfinne dette tallet i UKPDS62. Avviket fra tallet i UKPDS62 er imidlertid lite og antas ikke å påvirke resultatene av modellen i særlig grad.

Det er vanlig at en relativt stor andel av respondentene i spørreundersøkelser basert på EQ-5D klassifiserer seg som å ha full helse (dvs. scorer 1 på alle 5 dimensjoner). I denne undersøkelsen var andelen med perfekt helse 36 %. I EQ-5D er det ingen nytteverdier mellom 1 og 0,88. Å gå fra perfekt helse til å score 2 på en av dimensjonene gir derfor minst ett nyttetap på 0,12. Det antas at dette kan ha en overdreven effekt på totalresultatene. Man skiller derfor på effekter på nytteverdiene som skyldes bevegelser fra perfekt helse til ikke perfekt helse og effekt av endringer mellom tilstander nedenfor perfekt helse. Kun 45 % av endringene i nytteverdier skyldes endringer i tilstander nedenfor perfekt helse. Mesteparten av nyttetapet skyldes derfor reduksjon i sannsynligheten for å ha perfekt helse. Man oppgir derfor også nytteverdier der kun effekten av å bevege seg mellom tilstander med lavere enn perfekt helse er tatt med (såkalte marginale effekter).

UKPDS 62 beregner altså flere ulike nytteverdier for samme komplikasjon uten at det er selvklart hvilken verdi man skal velge. UKPDS outcomes modell (23) henter f. eks nytteverdier fra samme kilde, men velger et annet sett verdier enn de som er brukt i den helseøkonomiske modellen. I den helseøkonomiske rapporten er det kun henvist til UKPDS 62 uten å forklare hvorfor man har valgt de verdier man har gjort. Samme verdier er gjengitt i en artikkel av Palmer (16), også her uten forklaring på valget av verdier.

Når det gjelder valget av marginal effekt eller ikke er det uklart hvor mange personer i den simulerte pasientkohorten som ville klassifisert seg som å ha perfekt helse og dermed også hvorvidt UKPDS62 er representativ for pasientene i modellen. Det er uansett en svakhet ved EQ-5D at de som skårer perfekt helse i utgangspunktet mister minimum 0,12 ved skåring av 2 på minst en dimensjon. Dette virker overdrevent når man ser på nyttetapet forbundet med en del av komplikasjonene. På samme måte er det vanskelig å avgjøre om man skal skille mellom første år etter en hendelse og senere år eller ikke. I utgangspunktet kan det virke rimelig å operere med forskjellige verdier for første år og senere år. At man ikke fant signifikant forskjell kan stride mot dette, men kan skyldes trekk ved studien f. eks at EQ-5D ikke er sensitivt nok eller manglende teststyrke. Dette er imidlertid ikke drøftet nærmere.

Samlet sett framstår derfor nyttetapet forbundet med komplikasjonene som usikkert. En sensitivitetsanalyse blir derfor viktig. En sensitivitetsanalyse er gjort der man har brukt resultatene fra en studie ved Michigan University (24). Dette er omtalt nedenfor. Det er imidlertid et problem at komplikasjonene i CORE-modellen og studien fra Michigan University ikke er definert på samme måte. Hvordan verdiene fra studien ved Michigan University er tilpasset CORE-modellen er ikke beskrevet.

Når det gjelder hypoglykemier er det oppgitt at nyttetapet er hentet fra en artikkel av Currie (25). Dette er en regresjonsanalyse gjort på data fra to spørreundersøkelser der frekvens av hypoglykemier relateres til frykt for hypoglykemier og deretter til helsenytt målt ved EQ-5D. Svarprosent var kun 31,4 %. Currie beregner et nyttetap på 0,047 for en alvorlig hypoglykemi og 0,0142 for en mild til moderat hypoglykemi. I tabell 1 i den helseøkonomiske rapporten er det imidlertid oppgitt et nyttetap på 0,0118 for alvorlig hypoglykemi og 0,0035 for milde og moderat hypoglykemier. Pasientene i Curries studie ble bedt om å huske tre måneder tilbake i tid. Nytteverdiene brukt i modellen er derfor framkommet ved at vektene fra Currie er delt på 4 for å justere dem til 1 års syklus. Den samme verdien med same kilde for milde og moderate hypoglykemier er brukt i en analyse av kostnadseffektiviteten av insulin glargin vs NPH insulin for pasienter med diabetes type 2 i forbindelse med NICEs retningslinje for diabetes type 2 (26). Her har man imidlertid brukt verdien for 3 mnd for ett helt år. Retningslinjen er kun publisert som utkast og det er mulig feilen vil bli rettet opp i den endelige versjonen.

Hypoglykemi er en relativt kortvarig hendelse. I undersøkelsene som ligger til grunn for Curries artikkel er pasientene spurt om hypoglykemier de siste 3 måneder. Livskvalitetsgevinst ved redusert frykt for hypoglykemier er ikke inkludert i modellens hovedalternativ som sådan. I og med at nyttetap ved hypoglykemier er målt ved å spørre om hypoglykemier siste 3 måneder kan frykt for nye hypoglykemier indirekte inngå i dette. Det er derfor rimelig å ikke beregne livskvalitetsgevinst ved redusert frykt for hypoglykemier som en selvstendig størrelse.

Spørreundersøkelsene måler livskvalitet i et tidspunkt og gir slik sett ikke grunnlag for å si noe om nyttetapet ved hypoglykemier endres over tid. Nytteverdiene i Curries artikkel er framkommet ved en regresjonsanalyse. Det er derfor ingen garanti for at det ikke er konfundere (confounders) som påvirker både livskvaliteten og raten av hypoglykemier, dvs. at de som opplever mange hypoglykemier er de samme som har andre tilstander som nedsetter livskvaliteten (tilstander som ikke er inkludert i modellen). Muligheten for hukommelses skjevheter er også til stede, f. eks ved at de som har største frykt for hypoglykemier er de som husker best eller til og med overdriver antall hypoglykemier. Modellen hadde relativt lav forklaringskraft $R^2 = 0,23$ og det er fare for at regresjonsmodellen ikke er spesifisert riktig.

Samlet sett framstår også nyttetapet ved hypoglykemier som usikkert. Det virker rimelig å anta et nyttetap forbundet med hypoglykemier, men størrelsen på nyttetapet er usikkert. Sensitivitetsanalyser er derfor viktige.

5.5 Kostnadsperspektiv

I den helseøkonomiske modellen er det inkludert direkte kostnader forbundet med legemidler, behandling av senkomplikasjoner og akutte komplikasjoner. Folketrygdens perspektiv er brukt, dvs. at man ikke har inkludert eventuelt produktivitetstap.

5.6 Kostnader

5.6.1 Direkte kostnader

Tabell 5. Kostnader per pakning og per IE for insulin detemir og NPH-insulin. Kroner AUP

	IE per ml	3 ml per penn	5 penner per pakning	Totalt IE	Pris aup	Pris per IE
Levemir ferdigfylt penn	100	3	5	1500	615,5	0,41
Insulatard ferdigfylt penn	100	3	5	1500	354,8	0,24

Kilde: Statens legemiddelverk

Tabell 6. Kostnader per år for insulin detemir og NPH-insulin.

	IE per dag	Kostnad per dag	Kostnad per år	Ekskl. mva	Differanse prosent
Levemir ferdigfylt penn	20	8,21	2 995	2 396	73%
Levemir ferdigfylt penn	25	10,26	3 744	2 995	73%
Insulatard ferdigfylt penn	20	4,73	1 727	1 381	
Insulatard ferdigfylt penn	25	5,91	2 158	1 727	

Definert døgndose for samlet insulinbruk per pasient er 40 IE. Kliniske eksperter regner imidlertid med at 50 IE ligger nærmere virkeligheten. Det er anbefalt at hurtigvirkende insulin utgjør mer enn halvparten av forbruket (60 – 70 %), men kliniske eksperter regner med at langtidsvirkende insulin i dag utgjør omlag 50 % av forbruket. Dette betyr at gjennomsnittlig forbruk av langtidsvirkende insulin kan antas å ligge omkring 20 til 25 IE.

Tabellen viser at årskostnaden for insulin detemir vil ligge 1300 – 1600 kroner AUP over årskostnaden til vanlig NPH-insulin. Det vil si at årskostnaden ved bruk av insulin detemir er om lag 73 % høyere enn ved bruk av vanlig NPH-insulin.

I den helseøkonomiske modellen er legemiddelkostnadene beregnet uten mva. Priser er basert på ferdigfylte penner. Det er tatt utgangspunkt i et forbruk av langtidsvirkende insulin på 0,37 IE per kg for insulin detemir og 0,38 IE per kg for NPH-insulin. Dette gir et forbruk på ca 28 IE per dag for en person på 75 kg og 30 IE per dag for en person på 80 kg.

I tillegg er det antatt at pasientene bruker 0,42 IE måltidsinsulin per kg i detemirarmen og 0,4 IE per kg i NPH-armen. Her er det antatt at det brukes en blanding av humant insulin og analoger.

Eventuell innsparing på redusert forbruk av teststrips til blodsuktermåling er ikke inkludert i modellen. Det er således antatt like kostnader til teststrips i begge armer.

Kostnad ved komplikasjoner

For å beregne kostnader ved diabeteskomplikasjoner er det brukt DRG-vekter (27) fra 2006, eller kostnader som er justert til 2006-priser der dette er nødvendig. At det ikke er brukt DRG-vekter og priser fra 2007 antas ikke å påvirke beregningene i betydelig grad.

De to områdene hvor behandling med insulin detemir fører til størst innsparinger i forhold til NPH-insulin er nyrekomplikasjoner og diabetes neuropati. Andre sentrale kostnader er kostnader forbundet med behandling av hjertekarsykdom. Andre kostnader vil ikke bli gjort rede for her.

Hjertekarsykdom

Tabell viser ulike hjertekarsykdommer, beregnet kostnad for disse og hvilke kilder eller kostnadskomponenter som inngår i beregningen av disse.

Tabell 7 . Kostnader for ulike hjertekarsykdommer. Kroner.

Komplikasjon	Kostnad	Kilde
Hjerteinfarkt år 1	64 908	DRG og transportkostnader
Hjerteinfarkt år 2 og senere	7 687	Ukjent
Angina år 1	19 601	DRG
Angina år 2 og senere	7 687	Ukjent
Hjertesvikt år 1	33 102	DRG
Hjertesvikt år 2 og senere	7 687	Ukjent
Slag år 1	124 207	DRG, transport, rehabilitering
Slag år 2 og senere	7 687	Ukjent
Slag med død innen 30 dager	44 547	DRG, transport
Perifer vaskulær sykdom år 1	25 133	DRG
Perifer vaskulær sykdom år 2 og senere	7 687	Ukjent

Hjerteinfarkt år 1

Det er her tatt utgangspunkt i DRG-vekter for akutt myokardinfarkt med og uten komplikasjoner og antatt at infarktene fordeler seg med halvparten på hver. Dette gir en kostnad på 40 310 kroner per infarkt. Tall fra 2005 viser at hjerteinfarkt med komplikasjoner utgjorde 40 %. Dette avviket er av liten betydning.

Det er lagt til utgifter til ambulansetransport med i gjennomsnitt 2 500 kroner per pasient. Dette er basert på tall fra SSB og Sintef. Videre er det antatt at 15 % av pasientene med hjerteinfarkt får en koronar bypass operasjon (DRG 107A-C), noe som koster 147 321 kroner i gjennomsnitt.

Samlet kostnad blir 64 908 kroner per hendelse. Antagelsene som er gjort virker rimelig og beregningene er korrekt utført.

Angina år 1

Her er det brukt DRG-vekt for angina (DRG140).

Hjertesvikt år 1

I stedet for DRG-vekt for hjertesvikt er det brukt svenske data fra 2005, konvertert til norske 2006-kroner. Dette gir en kostnad på 33 102 kroner. Dette er ca 4 000 kroner høyere enn DRG for 2007 skulle tilsi. På den annen side er det rimelig å anta at DRG ikke dekker hele

kostnaden det første året, f. eks er legemidler brukt av pasienten etter utskrivning ikke inkludert.

Slag år 1

Man har tatt utgangspunkt i DRG-vekter for spesifikke karsykdommer i hjernen med og uten bidiagnoser/komplikasjoner og antatt at pasientene fordeler seg jevnt mellom disse. Dette gir en kostnad på 42 047 kroner. I tillegg er det inkludert ambulansetransport til 2 500 kroner per pasient. Der er også antatt at pasientene trenger rehabilitering i 14 dager beregnet til 5 690 kroner per dag, dvs. totalt 79 660 kroner. Samlet kostnad blir 124 207 kroner.

Slag med død innen 30 dager er antatt samme kostnad som slag år 1, men uten rehabilitering.

Perifer vaskulær sykdom år 1

Det er tatt utgangspunkt i DRG- vektorer for sykdommer i de perifere kar med og uten bidiagnoser og komplikasjoner og antatt at pasientene fordeler seg jevnt mellom disse.

For år 2 og senere er det brukt svenske data fra en publikasjon i 1999 (28). Kostnadene er konvertert til norske kroner og oppdatert til 2006-priser. Selve studien ble gjort i 1993 – 95 i Sødertälje og fulgte pasienter med hjertekarsykdom ett år etter at de ble innlagt på sykehus. Det er imidlertid ikke mulig å finne tall over kostnader i senere år i denne artikkelen. Opprinnelsen til anslaget er derfor ukjent!

Nyresykdom

Tabell 8. Kostnader for behandling av nyresykdom. Kroner.

Komplikasjon	Kostnad	Komponenter
Hemodialyse år 1	493 178	DRG
Hemodialyse år 2 og senere	493 178	DRG
Peritoneal dialyse år 1	409 920	Poliklinikkst
Peritoneal dialyse år 2 og senere	409 920	Poliklinikkst
Nyretransplantasjon år 1	414 363	Inflasjonsjustering av kostnadsberegning fra 1986
Nyretransplantasjon år 2 og senere	93 060	Inflasjonsjustering av kostnadsberegning fra 1986

Når det gjelder hemodialyse er DRG-vekt 317 brukt for første og senere år. Dette gjelder periodisk hemodialyse der pasienten møter opp på sykehus. Taksten var i 2007 på 3 574 kroner per gang. Man regner med at man trenger 3 dialyser per uke. Kostnad per år blir 558 000 kroner. I tabellen er det brukt takst for 2006 som gir lavere kostnad.

Peritonealdialyse (hjemmebasert posedialyse) gjennomføres av pasienten hjemme og refunderes over poliklinikkstakstene (29). Taksten var i 2007 på 35 458 kroner (34 160 kroner i 2006) og dekker dialysevæske og forbruksmateriell ved hjemmebasert posedialyse.

For nyretransplantasjon er det tatt utgangspunkt i DRG302 som gir en kostnad på 326 889 kroner for 2006. For 2007 er denne gått ned til 296 957 kroner. Denne kostnaden inkluderer kun kostnader knyttet til sykehusoppholdet hvor transplantasjonen finner sted. Videre behandling og oppfølging kommer i tillegg og total kostnad for det første året antas derfor å være høyere. Man har brukt kostnadsberegninger for 1986 gjennomført ved Rikshospitalet (30) og justert for inflasjon. Dette gir en kostnad på 414 363 kroner. Disse tallene er gamle og antas derfor å være usikre.

Nyretransplantasjon senere år.

Hovedkostnad er livslang immunosuppressiv behandling. Kostnadsberegning for 1986 fra Rikshospitalet finner en kostnad på 70 000 kroner hvorav 62 000 kroner er immunosuppressiv behandling. Dette justeres for inflasjon og man finner da en kostnad på 93 000 kroner.

Kostnaden ved immunosuppressiv behandling er vanskelig å beregne. Det brukes en standardbehandling med 3 eller 4 legemidler: Simulect, takrolimus eller cyklosporin, prednisolon og mykofenolat eller azatioprin. Simulect brukes kun i forbindelse med operasjonen og er ikke del av vedlikeholdsbehandlingen. Ved trippelprotokoll er ikke mykofenolat inkludert. Etter som doseringen av cyklosporin eller takrolimus styres av konsentrasjonen i blodet er det vanskelig å anslå en gjennomsnittskostnad for behandlingen.

Vi har her kun sett på kostnadene til cyklosporin, takrolimus og mykofenolat. De andre legemidlene har kostnader som er beskjedne sammenliknet med utgiftene til disse tre legemidlene. Cyklosporin og takrolimus doseres per kg kroppsvekt. Tar man utgangspunkt i en person på 75 kg finner man følgende grove anslag på kostnader per år:

Cyklosporin: 22 000 – 66 000 kroner.

Takrolimus: 65 000 kroner

Mykofenolat: 30 – 40 000 kroner

Pasienter som får kvadrupelbehandling vil bruke både takrolimus/cyklosporin og mykofenolat og komme opp i kostnader på 62 000 – 106 000 kroner (cyklosporin + mykofenolat) eller 95 000 kroner (takrolimus + mykofenolat (laveste dosering mykofenolat)).

Pasienter som får nyre fra et haplo-identisk søsken vil klare seg med takrolimus eller cyklosporin slik at behandlingen blir billigere. Det antas at dette gjelder et mindretall.

I tillegg kommer ikke-medikamentelle utgifter. Ut fra dette synes kostnaden for nyretransplanterte kanskje noe høy, men ikke urimelig høy.

Nevropatiske komplikasjoner

Tabell 9. Kostnader for behandling av nevropatiske sykdommer

Komplikasjon	Kostnad	Komponenter
Nevropati år 1	20 737	DRG
Nevropati senere år	806	Takst
Amputasjon	128 037	DRG
Protese	15 508	Svenske studier
Koldbrann behandling	19 424	Svenske studier
Infisert sår	12 991	Svenske studier
Uinfisert sår	11 303	Svenske studier

Når det gjelder nevropati første år er det brukt DRG 18 og 19 sykdommer i hjernenerver og perifere nerver med og uten bidiagnoser og komplikasjoner og pasientene er fordelt jevnt mellom de to. For 2007 blir kostnaden 26 000 kroner. Senere år er det regnet med en kontroll hos spesialist per år.

For amputasjon er DRG285 amputasjoner av underekstremiteter pga sykdom i HDG 10 brukt. Kostnad blir 128 000 kroner. For 2007 blir den 143 931 kroner.

Resten av kostnadene er hentet fra en serie av svenske studier av ressursbruk og kostnader ved behandling av diabetiske fotsår ved sykehus i Syd-Sverige tidlig på 1990-tallet (31).

Oppsummering

Det er usikkerhet forbundet med mange av kostnadsberegningene, men antagelsene som er gjort synes stort sett rimelige. Et unntak er perifer vaskulær sykdom senere år hvor kilde mangler. I en del tilfeller er anslagene konservative. Innsparingene som følger av de beregnede reduksjoner i komplikasjoner er relativt små sammenliknet med økningen i legemiddelutgiftene. Usikkerheten rundt kostnadsberegningene antas derfor i liten grad å påvirke resultatet av modellen.

5.6.2 Indirekte kostnader

Produksjonstap er holdt utenfor modellen

5.6.3 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Modellen beregner at insulin detemir gitt som tillegg til kortidsvirkende insulinanalog til pasienter med diabetes type 1 gir en livstidsgevinst per pasient på 0,1 leveår og 0,19 kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenliknet med NPH-insulin. Sammenliknet med en forventet gjenværende kvalitetsjustert levetid per pasient på 7,7 år ved behandling med NPH-insulin er mereffekten ved behandling med insulin detemir beskjedne (med en økning i gjenværende kvalitetsjustert levetid på 2,5 %). Merkostnaden per pasient var 24 970 kroner i løpet av gjenværende levetid. Dette gir en kostnad på i overkant av 130 000 kroner per kvalitetsjustert leveår vunnet.

Økningen i kostnadene skyldes hovedsakelig at legemiddelkostnadene for insulin detemir er høyere enn for NPH-insulin. Økningen i legemiddelkostnader blir i beskjedne grad oppveid ved innsparinger i form av færre komplikasjoner. Den største innsparingen kommer i form av redusert behov for behandling av nyresykdom og neurologiske komplikasjoner (sår og amputasjoner) med henholdsvis 2 775 kroner og 2 058 kroner. Netto økning i kostnader på 25 000 kroner er relativt beskjedne sammenliknet med totale kostnader på nesten 600 000 kroner per pasient. Dette gir en økning i totalkostnadene på ca 4 %.

Det er ikke gjennomført noen formell net benefit analyse, men de beskjedne helsegevinstene og kostnadsøkningene tyder på at konsekvensene av beslutningen om refusjon av insulin detemir relativt beskjedne.

Tabell 10. Resultater.

Utfall	Insulin detemir	NPH-insulin	Forskjell
Levår (diskontert)	15,51	15,41	0,1
QALY (diskontert)	7,93	7,74	0,19
Kostnader (kr)	617 461	592 491	24 970
Kostnad per leveår vunnet	263 746 kr per leveår vunnet		
Kostnad per kvalitetsjustert leveår vunnet	130 498 kr per leveår vunnet		

Det er laget en cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) som viser at det ved en betalingsvilje på 350 000 kroner per QALY er litt over 80 % sannsynlighet for at insulin detemir er kostnadseffektivt gitt alle forutsetninger som ligger i modellen.

Det er gjort enveis sensitivitetsanalyser for tidshorisont, diskonteringsrate, kjennetegn ved pasientene (alder, varighet av diabetes og HbA1c i utgangspunktet), effekt på HbA1c, effekt på hypoglykemier, nytteverdier og prisen på insulin detemir. Stort sett er modellens resultater lite følsomme for variasjoner i disse variablene. Det er imidlertid enkelte unntak:

- Dersom man antar det ikke er noen forskjell mellom insulin detemir og NPH-insulin i effekt på HbA1c (dvs. at insulin detemir har samme effekt som NPH-insulin) øker kostnaden per QALY vunnet til 265 000 kroner. Dette skyldes at forskjellen i HbA1c har en effekt på kvalitetsjusterte leveår via både levetid og livskvalitet. Forskjellen i HbA1c har også en effekt på kostnadene, men denne er relativt beskjeden. Fjerner man forskjellen i HbA1c øker kostnadene for behandling med insulin detemir med i overkant av 5 000 kroner. Når man antar lik effekt på HbA1c forsvinner nesten all effekten av insulin detemir på levetid.
- Dersom man antar at det ikke er noen forskjell mellom insulin detemir og NPH-insulin i effekt på raten av milde hypoglykemier øker kostnaden per QALY-vunnet til 312 000 kroner.
- Hvis man antar at det ikke er nyttetap forbundet med milde hypoglykemier øker kostnaden per QALY vunnet til 260 000 kroner.

Sentrale effektparametre i modellen er altså HbA1c og milde hypoglykemier. Milde hypoglykemier er i modellen ikke forbundet med kostnader og har heller ikke effekt på dødelighet. Milde hypoglykemier påvirker altså kun livskvaliteten og deres påvirkning på kostnadseffektiviteten bestemmes både av forskjellen i rate av hypoglykemier og størrelsen på nyttetapet forbundet med hypoglykemier. Det er i hovedsak kun HbA1c som har effekt på dødelighet. HbA1c påvirker også livskvaliteten og i noen grad kostnadene gjennom sin effekt på komplikasjoner. Modellens resultater synes vel så følsomme for antagelsene rundt hypoglykemier som antagelsene knyttet til HbA1c.

Det er gjort to egne sensitivitetsanalyser rundt nyttetapet ved senkomplikasjoner.

1. I den ene har man brukt nytteverdier fra University of Michigan (24) i stedet for fra UKPDS62. Dette var en studie på 2048 pasienter med diabetes type 1 eller 2 som ble rekruttert ved diabetesklinikken ved dette universitetet. Nytte ble målt ved spørreskjemaet Quality of Well Being. Dette skjemaet ga en lavere verdi for ellers friske pasienter med diabetes type 1 enn det man fant i UKPDS 62 (0,64 – 0,67 mot 0,81). Nyttetapet ved komplikasjoner er imidlertid ikke så forskjellig og bruken av nytteverdier fra Michigan resulterer i små endringer i ICER. Et problem er imidlertid at komplikasjonene er definert ulikt og at det er uklart hvordan komplikasjonene i Michigan-studien er tilpasset CORE-

modellen. En viktig del av usikkerheten rundt bruken av nytteverdier fra UKPDS går imidlertid på skillet mellom første og senere år og på marginale effekter. Dette er alternativer som gir vesentlig mindre nyttetap ved komplikasjoner enn det som er brukt i CORE-modellen. Michigan-dataene synes ikke på en god måte å gjenspeile denne usikkerheten.

2. Det er også gjennomført en sensitivitetsanalyse der man for tre komplikasjoner (hjerteinfarkt, slag og amputasjon) ikke har regnet med noe nyttetap det første året, men kun ved nyttetap for senere år. Dette gir små endringer i modellens resultater. Legemiddelverket ønsket opprinnelig at man skulle gjennomføre en sensitivitetsanalyse der man brukte marginale effekter fra UKPDS der man ikke skilte på første og senere år. Dette er ifølge Novo Nordisk ikke mulig pga modellens struktur. Denne sensitivitetsanalysen gir derfor ikke på noen god måte uttrykk for usikkerheten knyttet til nytteverdiene fra UKPDS62.

Usikkerheten rundt nytteverdier for komplikasjoner synes ikke analysert på en god måte. Det er imidlertid lite sannsynlig at endringer i disse verdiene vil gi resultater som vanligvis ikke regnes som kostnadseffektive. Dette fordi sensitivitetsanalysen som antar ingen forskjell i HbA1c og dermed ikke i senkomplikasjoner likevel gir kostnadseffektive resultater.

Effekt på HbA1c og hypoglykemier i studier med 26 ukers varighet er ekstrapolert ut pasientenes levetid. Usikkerheten rundt dette er ikke analysert på annen måte enn at man har sett på alternativer der hele effekten på HbA1c eller hypoglykemier er fjernet.

Det er ikke gjennomført sensitivitetsanalyser der man har variert forskjellen i HbA1c mellom de to behandlingene, f. eks til yttergrensene i konfidensintervallet. Dette skyldes ifølge Novo Nordisk at reduksjon i HbA1c er korrelert med HbA1c i utgangspunktet. Modellen forutsetter imidlertid uavhengighet mellom parametrene. Dette betyr at man ikke har operert med en fordeling rundt endring i HbA1c og at dette er analysert deterministisk. Usikkerheten rundt effektforskjellen når det gjelder HbA1c vil dermed ikke komme til uttrykk i CEAC.

Usikkerheten rundt effektforbedringen i HbA1c er dermed kun analysert ved et alternativ der hele forskjellen er utliknet. Dette er utilfredsstillende fordi man ikke får noe inntrykk av hvordan endringer i forskjellen i HbA1c påvirker sannsynligheten for at insulin detemir er kostnadseffektivt. Usikkerheten blir dermed undervurdert. Innbakt i dette ligger at man ikke får vurdert i hvilken grad variasjoner i forskjellen i HbA1c kan påvirke resultatene av modellen sett i samspill med variasjon i andre variabler.

På grunn av manglende dokumentasjon av modellen har det ikke vært mulig å kontrollere hvordan overgangen fra endring i HbA1c til endring i raten av komplikasjoner er modellert. Sensitivitetsanalysene tyder imidlertid på at selv om dette betyr en del for resultatene av modellen er det andre ting som er viktigere. Det ser ut til at den viktigste kilden til usikkerhet er relasjonen mellom kliniske endepunkter (senkomplikasjoner og hypoglykemi) og livskvalitet.

5.7 Andre helseøkonomiske analyser

Det er publisert to helseøkonomiske analyser av insulin detemir sammenliknet med NPH-insulin i henholdsvis Storbritannia (32) og USA (33). Begge analysene bruker CORE diabetes modell og avviker kun i mindre grad fra analysen Novo Nordisk har fått utført for Norge.

Analysen fra Storbritannia bruker effektdata fra en meta-analyse av 4 studier hvorav Hermansen studie kommer i tillegg til studiene som er brukt i meta-analysen i den helseøkonomiske analysen sendt til Norge. Effektdata avviker litt fra de som er brukt i den norske søknaden: forskjell i HbA1c er $-0,15\%$ og forskjell i BMI er $0,26\text{ kg/m}^2$. Den største

forskjellen er imidlertid at man har regnet med en nedgang i alvorlige hypoglykemier fra 42 til 41 per 100 pasientår i stedet for en reduksjon i milde hypoglykemier som i den norske søknaden. Det er brukt kostnader fra Storbritannia. Det er brukt de samme nytteverdier for diabeteskomplikasjoner. Man finner en helsegevinst på 0,09 QALY og en kostnadseffektivitetsratio på 238 000 kroner per QALY. Gitt en betalingsvillighet for en QALY på 30 000 £ var det 58 % sannsynlig at insulin detemir var kostnadseffektivt. Den største forskjellen fra den norske analysen er antagelig at man har regnet med en forskjell i alvorlige hypoglykemier og ikke milde hypoglykemier og måten livskvalitetstapet ved hypoglykemier er modellert på.

Analysen fra USA bruker effektdata fra studien til Hermansen som også hadde forskjellig måltidsinsulin i de to armene. Forskjell i HbA1c var 0,22 %. Man fant en forskjell både i milde og alvorlige hypoglykemier som var en god del større enn det som er antatt i den norske og den britiske analysen. Videre regnet man med en forskjell i vekt på 1 kg. Man brukte kostnader fra USA og inkluderte produktivitetstap. Man fant en helsegevinst på 0,7 QALY og en kostnadseffektivitetsratio på 96 000 kroner per QALY. Den største forskjellen fra den norske analysen er at man har antatt større reduksjon i HbA1c og hypoglykemier. Effektdataene isolerer heller ikke effekten av insulin detemir.

Alt i alt virker bruken av effektdata mest rimelig i den norske analysen og denne gir resultater som ligger mellom den amerikanske og den britiske.

6 Diskusjon

6.1 En totalvurdering (og drøfting av søknadens begrensninger og metodesvakheter)

I den helseøkonomiske modellen har man lagt til grunn en reduksjon i HbA1c på 0,13 % ved bruk av insulin detemir sammenliknet med NPH-insulin. Dette er basert på en meta-analyse av individdata fra tre studier. En annen meta-analyse utført av EMEA som kun har sett på gjennomsnittsdata fra de samme tre studiene, fant en reduksjon på 0,11 % som også var signifikant på 0,05-nivå.

Ut fra dette er det rimelig å forvente at insulin detemir gir en beskjeden reduksjon i HbA1c sammenliknet med NPH-insulin. Den eksakte størrelsen på reduksjonen er imidlertid usikker. Effekten av å variere blodsukkerreduksjonen på modellens resultat er ikke analysert i sensitivitetsanalyser, bortsett fra et alternativ der forskjellen i HbA1c er fjernet helt. Selv om man antar at det ikke er noen forskjell i HbA1c mellom insulin detemir og NPH-insulin gir modellen resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive.

I de randomiserte kliniske studiene på insulin detemir er det lagt til grunn at en klinisk relevant reduksjon i HbA1c er 0,4 % eller mer. Det er sannsynlig at effekten av insulin detemir ligger betydelig under dette. Effekten av insulin detemir på HbA1c sammenliknet med behandling med NPH-insulin er derfor antagelig ikke klinisk relevant for den enkelte pasient. Bruk av insulin detemir kan likevel ha betydning for pasientenes risiko for senkomplikasjoner og for samfunnets ressursbruk og helsenytte. Dette er studert i en helseøkonomisk analyse.

Det kan også antas at insulin detemir i gjennomsnitt gir en liten reduksjon i milde hypoglykemier. I refusjonssøkers helseøkonomiske modell er det regnet med en liten

reduksjon i milde hypoglykemier på 2 hendelser per pasientår. Dette bygger igjen på data fra meta-analysen. EMEAs vurdering og terapianbefalingen konkluderer med at det er sannsynlig at insulin detemir særlig har en effekt på milde nattlige hypoglykemier og at det ikke er noen effekt på alvorlige hypoglykemier. Samlet sett virker det rimelig å forvente at insulin detemir i gjennomsnitt gir en liten reduksjon i antallet milde hypoglykemier. Den eksakte størrelsen på reduksjonen er imidlertid usikker. Effekten av å variere reduksjonen i milde hypoglykemier på modellens resultat er analysert i sensitivitetsanalysen. Selv om man antar at det ikke er noen forskjell i milde hypoglykemier mellom insulin detemir og NPH-insulin gir modellen resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive.

Effekten på vekt er svært beskjeden og regnes av kliniske eksperter ikke som klinisk relevant (jf. referat fra Blåreseptnemnda). Vektøkning er uansett et mindre problem hos type 1 diabetikere enn hos type 2 diabetikere. Dette synes gjenspeilet i analysen på en rimelig måte da vektreduksjon spiller svært liten rolle i modellen og dens resultater.

I tillegg til forskjell i HbA1c og rate av milde hypoglykemier ser det ut til at det som har størst betydning for modellens resultater er nytteverdier knyttet til senkomplikasjoner og hypoglykemier. Sensitivitetsanalysen viser at hvis man antar at hypoglykemier ikke gir reduksjon i livskvalitet, øker kostnaden per QALY betydelig, men holder seg fortsatt innenfor det som vanligvis regnes som kostnadseffektivt. Også nyttetap ved andre komplikasjoner er av betydning for resultatet og er analysert i en sensitivitetanalyse der man har brukt alternative nytteverdier fra Michigan. Denne analysen er imidlertid ikke tilfredsstillende. Det er ikke sett på effekten av å variere nyttetapet ved hypoglykemier og senkomplikasjoner samtidig.

Et problem ved refusjonssøkers helseøkonomiske analyse er at det kun er gjennomført enveis sensitivitetanalyser. Hvis man endrer sentrale variable til ekstreme verdier en for en synes modellen fortsatt å gi kostnadseffektive resultater. Et problem med enveis sensitivitetanalyser er imidlertid at det er lett å finne ekstreme verdier, men vanskelig å bestemme hvor sannsynlige de er. Det er også ofte usannsynlig at enkeltparametre separat vil endre beslutningen. Selv om ikke en enkelt variabel alene ser ut til å endre beslutningen kan det være betydelig usikkerhet når flere variabler sees i sammenheng. Enveis sensitivitetanalyser undervurderer derfor usikkerheten (34). Problemet er at man ikke får sett effekten av samvariasjon i variablene, dvs. f. eks både redusere forskjellen i HbA1c og nyttetapet ved hypoglykemier samtidig. I tillegg er endring i HbA1c analysert deterministisk. Den helseøkonomiske analysen gir dermed et dårlig grunnlag for å vurdere konsekvensen av å variere flere variable samtidig.

En CEAC lages ved å registrere antall ganger hvert alternativ (insulin detemir eller NPH-insulin) er kostnadseffektivt når modellen kjøres mange ganger. Sannsynligheten for at hvert alternativ er kostnadseffektivt plottes for ulike nivåer av betalingsvilje. Refusjonssøkers helseøkonomiske modell viser at ved en betalingsvilje på 350 000 kroner per QALY gir 80 % av kjøringene insulin detemir som kostnadseffektivt alternativ. Ved en betalingsvilje på nærmere 500 000 kroner per QALY øker sikkerheten kun noen få prosent. Legemiddelverket antar at betalingsviljen for en QALY i det norske helsevesenet ligger over 350 000 kroner. Det må tas forbehold om at alternativet med høyest sannsynlighet for å være kostnadseffektivt ikke alltid er det kostnadseffektive alternativet. Dette pga mulighet for skjev fordeling av gevinsten noe som f. eks ville være tilfelle dersom kjøring der NPH-insulin er kostnadseffektivt gir som resultat at NPH-insulin er mye bedre enn insulin detemir, mens når insulin detemir er kostnadseffektivt er det kun litt bedre. CEAC gjelder kun

parameterusikkerhet og kan ikke brukes for å vurdere annen usikkerhet. CEAC sier heller ikke noe om konsekvensen av å ta feil og gir dermed ikke fullstendig grunnlag for å vurdere usikkerheten. Dette kan analyseres gjennom en analyse av net benefit. Dette er ikke gjort. Det ville også være mulig å analysere enkeltparametres betydning. Ut fra gevinstene i QALY og kostnadsforskjellene antar Legemiddelverket likevel at konsekvensene av å ta feil er relativt små.

Ut fra det overstående mener Legemiddelverket det er overvekt av sannsynlighet for at insulin detemir er kostnadseffektivt. Det er imidlertid to forhold som er utilfredsstillende belyst i den helseøkonomiske analysen og prosessen som er gjennomført for å vurdere den:

1. Den helseøkonomiske modellens transparens. Den helseøkonomiske modellen er presentert i publiserte artikler. Artiklene beskriver forutsetninger og datakilder, men det har ikke vært mulig å kontrollere hvordan disse er implementert i modellen fordi Legemiddelverket ikke har hatt tilgang til en elektronisk utgave av modellen. Selv om modellen er presentert i publiserte artikler er disse også nokså knappe og gir derfor heller ikke grunnlag for å kontrollere oppbyggingen av modellen og hvordan antagelsene og data fra sentrale datakilder er implementert i modellen.

2. Vurderingen av usikkerhet. På grunn av at modellen er så kortfattet presentert er det vanskelig å forstå hvordan den håndterer usikkerhet. Et annet problem er at det kun er gjennomført enveis sensitivitetsanalyser og at forskjell i HbA1c ser ut til å være modellert deterministisk. Det er heller ikke gjennomført en analyse av konsekvensene av å fatte feil beslutning, dvs. en net benefit analyse. Legemiddelverket har derfor ikke fullt ut kunne vurdere usikkerheten knyttet til beslutningen.

6.2 Valg av refusjonsordning

Ut fra den foreliggende dokumentasjon mener Legemiddelverket det er overvekt av sannsynlighet for at insulin detemir er kostnadseffektivt og at det oppfylder vilkårene for opptak på generell refusjon. Denne vurderingen er beheftet med usikkerhet. Noe av usikkerheten er tatt hensyn til. Det foreligger imidlertid ytterligere usikkerhet som det ikke har vært mulig å vurdere på en tilfredsstillende måte. Dette er knyttet til modellens transparens og dens håndtering av usikkerhet. Novo Nordisk har bekreftet at de kan bidra til at det framskaffes ytterligere dokumentasjon rundt modellens oppbygging og dens håndtering av usikkerhet. Når det gjelder usikkerhet kan dokumentasjon framskaffes i løpet av et par måneder. Mer dokumentasjon av selve modellen kan framskaffes raskt, men når endelig godkjente versjoner av denne dokumentasjon vil foreligge er usikkert.

Legemiddelverket vil derfor anbefale at det før insulin detemir eventuelt gis generell refusjon innhentes ytterligere dokumentasjon om disse forholdene og at generell refusjon for insulin detemir gjøres avhengig av hva denne dokumentasjonen viser. Legemiddelverket vil ta initiativ til at denne dokumentasjon framskaffes og at dette skjer så raskt som mulig.

Konklusjonene over gjelder bruk av insulin detemir hos pasienter med diabetes type 1 generelt. Det er sannsynlig at bruk innenfor de vilkår som er satt opp for delegering av individuell refusjon av NAV kan bedre kostnadseffektiviteten ytterligere. Et alternativ til generell refusjon for alle pasienter med diabetes type 1 kan derfor være generell refusjon for pasienter som oppfylder vilkårene spesifisert i punkt 4.3.

Det finnes en annen langtidsvirkende insulinanalog (insulin glargin) som ut fra virkningsmåte og publiserte studier er antatt å ha nokså lik effekt som insulin detemir på blodsukkernivå og komplikasjoner. Man kunne derfor tenke seg at man gjennomgikk effektdata for insulin glargin og sammenliknet dem med insulin detemir. Gitt at effektdata er like kunne man konkludere med at insulin glargin også er kostnadseffektivt. Effektdata brukt i tidligere søknader om refusjon av insulin glargin er imidlertid framkommet på en måte som gjør dem vanskelig å sammenlikne med effektdata for insulin detemir. Det er for insulin glargin gjort en metaregresjonsanalyse på bakgrunn av 5 studier. Ut fra denne er det lagt inn en forskjell i HbA1c gitt at raten hypoglykemier er holdt konstant. Dette gjør det umulig å sammenlikne effektdataene brukt i de to søknadene.

Eventuell refusjon for insulin glargin må derfor baseres på en mer omfattende prosess som inneholder enten en meta-analyse som viser sammenliknbare resultater som for insulin detemir og/eller en fullstendig helseøkonomisk analyse som viser at insulin glargin er kostnadseffektiv sammenliknet med insulin detemir og NPH-insulin.

7 Konklusjon

Ut fra den foreliggende dokumentasjon mener Legemiddelverket det er overvekt av sannsynlighet for at insulin detemir er kostnadseffektivt og at det oppfyller vilkårene for opptak på generell refusjon. Denne vurderingen er beheftet med usikkerhet. Noe av usikkerheten er tatt hensyn til. Det foreligger imidlertid ytterligere usikkerhet som det ikke har vært mulig å vurdere på en tilfredsstillende måte. Legemiddelverket vil ta initiativ til at ytterligere dokumentasjon innhentes og vil anbefale at generell refusjon for insulin detemir ikke gjøres betinget av at det i denne informasjonen ikke kommer opp ting som svekker kostnadseffektiviteten eller øker usikkerheten betydelig.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Erik Hviding
seksjonssjef

Lars Granum
seniorrådgiver

8 Referanser

1. NSAM. NSAMs handlingsprogram for diabetes 2005. Norsk Selskap for Allmennmedisin. 2005;<http://www.nsamdiabetes.no/>.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research G. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 1993 September 30, 1993;329(14):977-86.
3. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research G. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2005 December 22, 2005;353(25):2643-53.
4. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
5. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *American Heart Journal.* 2000;139(2 pt 1):272-81.
6. Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell. www.legemiddelhandboka.no. 2007.
7. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabetic Medicine.* 2007;24(6):635-42.
8. Kolendorf K, Ross GP, Pavlic-Renar I, Perriello G, Philotheou A, Jendle J, et al. Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine.* 2006;23(7):729-35.
9. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clinical Therapeutics.* 2004;26(5):724-36.
10. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47(4):622-9.
11. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-BROUTIN H, Heeg J-E, Abrams P, et al. Insulin Detemir Offers Improved Glycemic Control Compared With NPH Insulin in People With Type 1 Diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2004 May 1, 2004;27(5):1081-7.
12. Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabetic Medicine.* 2005;22(7):850-7.
13. European Public Assessment Report. Scientific Discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm>.
14. Blåreseptnemnda Rfmi. <http://www.legemiddelverket.no/upload/76611/Blåreseptnemnda-referat2005-01-25.pdf>. 25. jan 2005.

15. legemiddelverk S. Bruk av langtidsvirkende insulinanaloger. http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_59129.aspx. 2005.
16. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin*. 2004 Aug;20 Suppl 1:S5-26.
17. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Current Medical Research and opinion*. 2004;20(Supplement 1):s27 - s41.
18. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
19. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 August 12, 2000;321(7258):405-12.
20. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci*. 2001 Dec , 2001;101(6):671-9.
21. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Current Medical Research and opinion*. 2004;20(Supplement 1):s5 - s27.
22. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. 2002 July 1, 2002;22(4):340-9.
23. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004 Oct;47(10):1747-59.
24. Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, et al. Valuing Health-Related Quality of Life in Diabetes. *Diabetes Care*. 2002 December 1, 2002;25(12):2238-43.
25. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2006 Aug;22(8):1523-34.
26. Type 2 Diabetes: The Management of type 2 diabetes. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11635>. 2007.
27. Sosial- og helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2007. http://www.shdirno/vp/multimedia/archive/00014/IS-1439_14578apdf. 2007.
28. Zethraeus N, Molin T, Henriksson P, Jonsson B. Costs of coronary heart disease and stroke: the case of Sweden. *Journal of Internal Medicine*. 1999;246(2):151-9.
29. NAV. Forskrift om godtgjørelse av utgifter til legehjelp som utføres poliklinisk ved statlige helseinstitusjoner og ved helseinstitusjoner som mottar driftstilskudd fra regionale helseforetak. <http://rundskrivnavno/rtv/lpextdll/forskr/f20001201nr1389?f=templates&fn=main-jhtm&20>. 2007.
30. Jacobsen A, Albrechtsen D, Sødal G, Flatmark A, Fauchald P, Vartdal F. Kostnader ved uremikeromsorg. Hva koster nyretransplantasjon? *Tidsskr Nor Lægeforen*. 1990;110(3):338-41.
31. Ghatnekar O, Persson U, Willis M, K. O. Cost effectiveness of Becaplermin in the treatment of diabetic foot ulcers in four European countries. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(7):767-78.
32. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Wittrup-Jensen KU. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. *Current Medical Research and opinion*. 2004;20(11):1729-46.
33. Valentine WJ, Palmer AJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, Cobden D, Foos V, et al. Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH. *Advances in Therapy*. 2006;23(2):191-207.
34. Claxton K. Exploring uncertainty: workshop briefing paper. <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicetech/technologyappraisalprocessguides/technologyappraisalmethodsreview/technologyappraisalmethodsreviewsupportingdocumentsjsp>. 2007.