

Nationella riktlinjer för diabetesvård

Hälsoekonomiskt underlag
Bilaga

Innehåll

Inledning	3
Läkemedelsbehandling som tillägg till livsstilsbehandling.....	4
Fetmakirurgi	7
Förebyggande åtgärder mot karies och parodontit	21
Strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor.....	26
Systematisk egenmätning av blodglukos	38
Monoterapi vid typ 2-diabetes.....	55
Tillägsbehandling till metformin eller annan peroral behandling	65
Insulinbehandling vid typ 1-diabetes	92
Insulinbehandling vid typ 2-diabetes	110
Insulinpumpar och kontinuerlig glukosmätning.....	128
Individuella och gruppbaseade utbildningsprogram	130
Smärtsam diabetesneuropati	139
Sårbehandling vid diabetes.....	158
Bilaga 1. Modellanalys i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård.....	169

Inledning

Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) har på uppdrag av Socialstyrelsen tagit fram det hälsoekonomiska underlaget tillsammans med Socialstyrelsens experter. I bilagan *Metodbeskrivning* finns ytterligare information om hur det hälsoekonomiska underlaget tagits fram.

Läkemedelsbehandling som tillägg till livsstilsbehandling

Bedömd rad: A14

Tillstånd: Typ 2-diabetes med övervikt eller fetma (BMI över eller lika med 28 kg/m²)

Åtgärd: Orlistat som tillägg till livsstilsbehandling

Jämförelsealternativ: Ingen läkemedelsbehandling – endast livsstilsbehandling

Sammanfattande bedömning

Underlaget är otillräckligt för att kunna dra några säkra slutsatser avseende kostnadseffektiviteten förknippad med läkemedelsbehandling med orlistat som tillägg till livsstilsbehandling vid typ 2-diabetes och fetma. Det saknas nya studier på området. Tidigare studier redovisade en måttlig kostnad per vunnen QALY.

Arbetsmetod

En litteratursökning i PubMed med sökorden ”orlistat and cost effectiveness and diabetes” genererade 19 träffar. Baserat på granskning av titel och abstrakt för dessa referenser bedömdes två artiklar vara relevanta för fullständig genomgång. De andra artiklarna bedömdes antingen vara gamla eller inte vara relevanta för den svenska kontexten. Artiklar publicerade före 2008 samt studier där relevant effektmått (QALY) saknades exkluderades från genomgången.

Resultat från granskning av artiklar

Neovius och Narbro [1] redovisar resultat avseende kostnadseffektivitet förknippat med läkemedelsbehandling vid fetma baserat på en systematisk litteraturgenomgång. Studien genomfördes då det fanns tre alternativa läkemedel för vikttnedgång på den svenska marknaden: orlistat, sibutramin och rimonabant. Av dessa är endast orlistat aktuellt i dag då de andra två har dragits tillbaka på grund av biverkningar. Neovius och Narbro [1] utvärderar kostnadseffektiviteten av behandling med orlistat baserat på nio olika studier. I samtliga fall jämfördes orlistat som tillägg till livsstilsbehandling eller lågkalorikost med enbart livsstilsbehandling eller lågkalorikost eller i kombination med placebo. Studierna som författarna granskar publicerades mellan 1999 och 2007. Den redovisade kostnaden per vunnen QALY faller generellt sett inom intervallet för vad som betraktas som en måttlig kostnad (100 000–500 000 kronor per QALY). Zohrabian [2] redovisar kliniska och ekonomiska konsekvenser av behandling med orlistat baserat på en omfattande litteraturgenomgång. Totalt granskades 712 studier varav 114 refereras till i den publicerade artikeln. I artikeln är utgångspunkten att orlistat ska förskri-

vas då ett av följande två kriterier är uppfyllda, i enlighet med riktlinjer av NICE: BMI på 30 kg/m² eller högre alternativt BMI på 28 kg/m² eller högre samt förekomst av riskfaktorer såsom högt blodtryck och diabetes. Författaren finner att viktnedgången förknippad med orlistat som tillägg till livsstilsbehandling är måttlig. Den studie med längst uppföljningstid (XENDOS – Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects), som Zohrabian [2] hänvisar till, rapporterar en extra viktnedgång på 2,8 kg efter fyra år för orlistat i kombination med livsstilsbehandling (total genomsnittlig viktnedgång 5,8 kg) jämfört med endast livsstilsbehandling (total genomsnittlig viktnedgång 3,0 kg). Det var inte någon skillnad i viktnedgång mellan patienter med god blodsockerkontroll jämfört med patienter med dålig blodsockerkontroll. Zohrabian [2] redovisar vidare att resultaten i XENDOS-studien ligger i linje med flera andra meta-analyser, vilka rapporterar en viktnedgång mellan 2,5 och 9,5 kg, vilket motsvarar 5–10 procent av vikten bland patienterna vid baseline. Vad gäller kostnadseffektiviteten förknippad med behandling med orlistat hänvisar författaren till studien av Neovius och Narbro [1].

Orlistat i den svenska kontexten

Orlistat i receptbelagd form, under namnet Xenical (tillverkat av Roche), har varit godkänt i Sverige sedan 1998 för personer med BMI 28 och uppåt och endast som tillägg till livsstilsbehandling. Det finns även ett preparat (generika) vid namn Orlistat STADA (tillverkat av PharmaCoDane) på den svenska marknaden. Sedan 2009 finns orlistat även tillgängligt receptfritt i Sverige, under namnet Alli (tillverkat av GlaxoSmithKline Consumer Healthcare) och Beacita (tillverkat av Actavis).

Information om förskrivning av orlistat kan betraktas som ett osäkert underlag att basera antaganden om användning av läkemedlet. Följsamheten till behandlingsrekommendation kan antas vara låg eftersom biverkningar är mycket vanligt förekommande [2, 3]. Så få som 10 procent rapporteras följa sin behandling enligt analysen av [2].

Priserna för de läkemedel som är aktuella i den svenska kontexten är som följer:

- Pris för Xenical (Roche), 120 mg, är 590 kronor för 84 kapslar (www.fass.se 2013-12-05).
- Pris för Orlistat STADA (PharmaCoDane), 120 mg, är 456 kronor för 84 kapslar (www.fass.se 2013-12-05)
- Pris för Alli (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare), 60 mg, är 549 kronor för 84 kapslar och 659 kronor för 120 kapslar (www.apotekethjärtat.se 2013-12-12).
- Pris för Beacita (Actavis), 60 mg är 350 kronor för 42 kapslar, 515 kronor för 84 kapslar och 630 kronor för 120 kapslar (www.apoteket.se 2013-12-05).

Dygnsdosen är 120 mg tre gånger dagligen för receptbelagda läkemedel och 60 mg tre gånger dagligen för ej receptbelagda läkemedel innehållande orlistat. Priset per dygn för ordinerad dygnsdos blir då 19 kronor för såväl receptbelagda som ej receptbelagda läkemedel.

Slutsatser

Underlaget är otillräckligt för att vi ska kunna dra några säkra slutsatser avseende kostnadseffektiviteten förknippad med läkemedelsbehandling med orlistat som tillägg till livsstilsbehandling vid typ 2-diabetes och fetma.

Enligt granskade artiklar leder behandling med orlistat som tillägg till livsstilsbehandling till något större viktne­dgång jämfört med endast livsstilsbehandling. Studier har dock visat att följsamheten till behandlingsrekommendationer kan vara låg eftersom biverkningar är mycket vanliga.

Det saknas nya studier på området. Tidigare studier redovisade en måttlig kostnad per vunnen QALY.

Referenser

1. Neovius, M, Narbro, K. Cost-effectiveness of pharmacological anti-obesity treatments: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(12):1752-63.
2. Zohrabian, A. Clinical and economic considerations of antiobesity treatment: a review of orlistat. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*. 2010; 2:63-74.
3. <http://www.fass.se/> Hämtad 2013-12-05 och 2013-12-09. 2013.

Fetmakirurgi

Bedömda rader: A16–A17

Tillstånd: Typ 2-diabetes med fetma (BMI över 40 kg/m²) (rad A16), Typ 2-diabetes med fetma (BMI 35–40 kg/m²) och svårighet att uppnå glukos- och riskfaktorkontroll (rad A17)

Åtgärd: Fetmakirurgi

Jämförelsealternativ: Vanlig behandling (omfattande granskade studiers definitioner: konservativ behandling/medicinsk standardbehandling/ingen fetmakirurgi)

Sammanfattande bedömning

Låg till måttlig kostnad per vunnen QALY för fetmakirurgi jämfört med vanlig behandling. Underlaget till den hälsoekonomiska bedömningen utgörs av två litteraturstudier och fyra modellstudier [1-6]. Studierna har god kvalitet och är relevanta för svenska förutsättningar, men det finns kunskapsluckor om långsiktiga effekter på livskvalitet och produktionsbortfall som inte kunnat beaktas i analyserna.

Arbetsmetod

Socialstyrelsen har genomfört en litteratursökning i PubMed samt Cochrane Library avseende hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnader och effekter av fetmakirurgi vid typ 2-diabetes, givet de kriterier som anges för rad A16 och A17. Sökstrategin använde samma sökord för att identifiera tillstånd och åtgärd som den medicinska litteraturgenomgången, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar.

Litteratursökningen genererade 65 referenser. Baserat på granskning av titel och abstrakt för dessa referenser bedömdes sex studier vara relevanta för fullständig genomgång. Primärt söktes studier som omfattade studiepopulationer som motsvarade det beskrivna tillståndet typ 2-diabetes och BMI över viss nivå. Eftersom få studier uppfyllde samtliga kriterier inkluderades även studier som bedömdes ha god kvalitet och där studiepopulationen delvis motsvarade tillståndet. Studier där patientpopulationen hade ett BMI under 35 exkluderades.

En uppdaterande litteratursökning genomfördes i oktober 2014 som identifierade en modellstudie för fullständig granskning.

Resultat från granskning av artiklar

Studier av relevans för den svenska kontexten

Resultat från genomgången av studier visar att det finns studier av god kvalitet genomförda i USA, Storbritannien, Tyskland, Australien och Canada. I

linje med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets anvisningar och riktlinjer för hälsoekonomiska bedömningar inkluderades modellstudier där effektmåttet som rapporterades var kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och där studiekontexten liknar den svenska [7]. Studier från USA exkluderas eftersom principer för ersättning av vårdgivare och prisbild för behandlingar inom sjukvården skiljer sig mellan Sverige och USA. Två litteraturstudier och fyra modellstudier granskades närmare. Dessa redovisas övergripande i tabell 1.

Tabell 1. Översikt över granskade studier

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
Picot et al 2009 [1]	<p>Utvärdering av klinisk effekt samt kostnadseffektivitet av fetmakirurgi (bariatric surgery – adjustable gastric banding (AGB) gastric bypass (GBP)) vid övervikt jämfört med ingen kirurgi.</p> <p>Litteraturgenomgång (5 386 studier varav 25 inkluderades i analyserna) samt modellstudie.</p> <p>I modellstudien analyserades tre patientgrupper: BMI ≥ 40 BMI 30–40 med typ 2-diabetes BMI 30–35</p> <p>Data från flera RCT användes (2 år och 5 år) för att prognostisera utfall över 20 år.</p>	<p>Inkrementella kostnader förknippade med kirurgi på 3 566 brittiska pund för AGB och 6 263 brittiska pund för GBP bland individer med BMI > 40 i tjugoårsperspektiv.</p> <p>Inkrementella kostnader förknippade med kirurgi på GBP 5 032 brittiska pund (2 år), 2 796 brittiska pund (5 år) och 1 500 brittiska pund (20 år) för individer med typ 2-diabetes och BMI 30–40.</p> <p>Brittiska pund.</p> <p>Sjukvårdsperspektiv (NHS).</p> <p>Diskonteras med 3,5 %.</p>	<p>QALY</p> <p>Inkrementella QALY på 1,88 (optimistisk viktning) respektive 0,92 (pessimistisk viktning) för AGB och 1,98 respektive 1,52 för GBP bland individer med BMI > 40 i tjugoårsperspektiv.</p> <p>Inkrementella QALY förknippade med kirurgi på 0,27 (2 år), 0,61 (5 år) och 1,10 (20 år) för individer med typ 2-diabetes och BMI 30–40.</p> <p>Diskonteras med 3,5 %.</p>	<p>Kostnad per QALY inom acceptabel gräns för NHS enligt litteraturgenomgång.</p> <p>Metodologiska brister i tidigare studier gjorde att man utvecklade en egen modell.</p> <p>Modellresultaten genererade ICER inom acceptabel gräns ur NHS perspektiv.</p> <p>ICER i gruppen BMI > 40 blev 1 897–3 863 brittiska pund för AGB och 3 160–4 127 brittiska pund för GBP i tjugoårsperspektivet</p> <p>Känslighetsanalyser: 2 000–10 000 brittiska pund.</p> <p>ICER i gruppen med typ 2-diabetes och BMI 30–40 blev 18 930 brittiska pund i två-årsperspektiv och 1 367 brittiska pund i tjugoårsperspektiv för base case för AGB (sid 126).</p>	<p>Relevant patientpopulation. Priser gäller för Storbritannien.</p> <p>Begränsat studieperspektiv.</p> <p>Uppföljning av resultat på lång sikt saknas.</p>

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
Picot et al 2012 [2]	<p>Utvärdering av klinisk effekt samt kostnadseffektivitet av fetmakirurgi (bariatric surgery – adjustable gastric banding (AGB) gastric bypass (GBP) vid övervikt och diabetes jämfört med ingen kirurgi.</p> <p>Litteraturgenomgång samt modellstudie.</p> <p>I modellstudien analyserades två patientgrupper: BMI 35–40 med typ 2-diabetes BMI 30–35 med typ 2-diabetes.</p> <p>Analyserna bygger på data från Picot m.fl. (2008).</p>	<p>Brittiska pund. NHS perspektiv.</p> <p>Diskonteras med 3,5 %.</p>	<p>QALY</p> <p>Diskonteras med 3,5 %.</p>	<p>Modellresultaten genererade ICER inom acceptabel gräns ur NHS perspektiv för individer med BMI 30–40 och typ 2-diabetes. Fetmakirurgi är mindre kostnadseffektivt bland individer med BMI 30-40 utan diabetes.</p> <p>ICER i gruppen BMI 30–40 med typ 2-diabetes blev 20 159 brittiska pund i tvåårsperspektiv; 4 969 brittiska pund i 5-årsperspektiv; 1 634 brittiska pund i tjugoårsperspektiv för base case.</p>	<p>Relevant patientpopulation. Priser gäller för Storbritannien.</p> <p>Begränsat studieperspektiv.</p> <p>Uppföljning av resultat på lång sikt saknas.</p>
Pollock et al 2013 [3]	<p>Utvärdering av kostnadseffektiviteten vid behandling med LAGB i stället för standard medical management (SMM) i överviktiga patienter med typ 2-diabetes i UK.</p> <p>Modellstudie. Tvåårsdata från RCT användes för att prognostisera utfall över 40 år. Den simulerade kohorten hade ett BMI på 37,2.</p>	<p>NHS perspektiv. Brittiska pund (GBP).</p> <p>Inkrementella kostnader förknippade med kirurgi på GBP 3 298.</p> <p>Kostnader ökade med GBP 4 552 men kompensterades delvis av minskade sjukvårdskostnader längre fram.</p> <p>Diskonteringsränta</p>	<p>QALY.</p> <p>Inkrementella QALY förknippade med kirurgi på 0,92 i livstidsperspektiv (40 år).</p> <p>Diskonteringsränta 3,5 %.</p>	<p>Vinster i överlevnad och livskvalitet. ICER = 3 602 GBP/QALY.</p> <p>LAGB är kostnadseffektivt ur ett sjukvårdsperspektiv (NHS) bland överviktiga patienter med typ 2-diabetes i UK.</p>	<p>Relevant patientpopulation. Priser gäller för Storbritannien.</p> <p>Begränsat studieperspektiv.</p> <p>Uppföljning av resultat på lång sikt saknas.</p>

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
Health Quality Ontario 2009 [4]	<p>Utvärdering av klinisk effekt samt kostnadseffektivitet av fetmakirurgi (bariatric surgery) vid övervikt och diabetes jämfört med ingen kirurgi.</p> <p>Litteraturgenomgång.</p>	<p>3,5 %.</p> <p>Endast litteraturgenomgång – ingen modell.</p>	Endast litteraturgenomgång – ingen modell.	En stor observationsstudie samt meta-analyser visar att malabsorptive-tekniker är bättre än restrictive-tekniker. Långtidsuppföljning saknas.	Relevant patientpopulation. Uppföljning av resultat på lång sikt saknas.
Keating et al 2009 [5]	<p>Utvärdering av kostnadseffektiviteten av fetmakirurgi jämfört med vanlig behandling (conventional treatment) bland överviktiga patienter med typ 2-diabetes i Australien.</p> <p>Modellstudie.</p> <p>Tvåårsdata från RCT användes för att prognostisera utfall över förväntad livstid.</p>	<p>Sjukvårdsperspektiv AUD 2006 års priser.</p> <p>Inkrementella kostnader förknippade med kirurgi på <i>minus</i> AUD2444.</p> <p>Diskonteringsränta 3 %.</p>	<p>QALY.</p> <p>Inkrementella QALY förknippade med kirurgi på 1,2.</p> <p>Diskonteringsränta 3 %.</p>	<p>Kirurgi är en dominant strategi. Den genererar minskade kostnader och fler QALY än vanlig behandling.</p>	<p>Relevant patientpopulation. Priser gäller för Australien.</p> <p>Begränsat studieperspektiv.</p> <p>Uppföljning av resultat på lång sikt saknas.</p>

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
Bockelbrink et al 2008 [6]	<p>Utvärdering av medicinsk effekt samt kostnadseffektivitet av fetmakirurgi (bariatric surgery) jämfört med ingen kirurgi (conservative strategies) vid övervikt.</p> <p>Litteraturgenomgång (5 910 studier varav 25 medicinska och 7 hälsoekonomiska inkluderades i analyserna). Brittiska och tyska studier avseende patienter med BMI > 40 eller BMI > 35 inkluderades.</p>	Endast litteraturgenomgång – ingen modell.	Endast litteraturgenomgång – ingen modell.	Kirurgi är kostnadseffektivt jämfört med ingen behandling eller conservative treatment på både kort och medellång sikt. Kunskap otillräcklig för att bedöma vilken typ av ingrepp som är mest kostnadseffektiv vid fetmakirurgi samt hur kostnadseffektiviteten varierar för olika patientpopulationer. Otillräcklig kunskap för att bedöma resultat på lång sikt.	<p>Relevant patientpopulation. Priser gäller för Tyskland.</p> <p>Begränsat studieperspektiv.</p> <p>Uppföljning av resultat på lång sikt saknas.</p>
Faria et al 2013 [8]	<p>Utvärdering av kostnadseffektivitet för två metoder för fetmakirurgi (gastric band och gastric bypass) jämfört med bästa alternativa medicinska behandling.</p> <p>Markovmodell med livstidsperspektiv där uppgifter om behandlingseffekter, fördelningar, sannolikheter och kostnader hämtades från publicerade studier eller klinikens egen databas.</p> <p>Subgruppsanalyser inkluderande personer med typ 2-diabetes och fem intervall för BMI.</p>	<p>Sjukvårdsperspektiv.</p> <p>Kostnader i Euro. Detaljerad redovisning av antaganden saknas.</p> <p>Diskonteringsränta 3%.</p>	QALY. Detaljerad redovisning av antaganden saknas.	<p>Fetmakirurgi med gastric bypass är kostnadsbesparande vid BMI>35 och förväntas ge livskvalitetsvinster för personer med typ 2-diabetes.</p>	<p>Oklar redovisning redovisning vilka data som inkluderats och källor för resursanvändning, behandlingseffekter och nytta.</p> <p>Saknas information om vilka antaganden som gjorts för det livslånga perspektivet.</p> <p>Går inte att avgöra om studien är relevant i ett svenskt perspektiv.</p>

Redovisade resultat avseende kostnadseffektivitet i granskade artiklar

Samtliga granskade studier hade ett begränsat hälso- och sjukvårdsperspektiv och beaktade inte eventuella värden och kostnader som kan uppstå i andra sektorer till följd av fetmakirurgi eller vanlig vård av patientgruppen (tabell 1). Fetmakirurgi jämförs i de granskade studierna med någon variant av "ej fetmakirurgi" men benämningarna varierar: konservativ behandling, inte kirurgi respektive medicinsk standardbehandling. Presentationen benämner dessa jämförelsealternativ med ett samlingsbegrepp, "vanlig behandling".

Resultaten i de publicerade studierna tyder på att det är kostnadseffektivt att behandla överviktiga individer med typ 2-diabetes med fetmakirurgi. Den redovisade kostnaden per vunnen QALY ligger i intervallet låg (< 100 000 kronor per QALY) till måttlig (100 000–500 000 kronor per QALY). Dessa resultat bygger på data från randomiserade kliniska studier med två respektive fem års uppföljning. För att belysa en längre tidshorisont gjordes olika antaganden samt modellsimuleringar.

En brittisk HTA-rapport och en efterföljande vetenskaplig publikation beräknade den inkrementella kostnadseffektkvoten i ett tvåårsperspektiv för kirurgi jämfört med vanlig behandling till omkring GBP 20 000 per QALY för personer typ 2-diabetes och BMI 30–40 kg/m² [1, 2]. Författarna baserar sina analyser på flera randomiserade kontrollerade prövningar (RCT).

I modellanalyser med längre tidsperspektiv varierar resultaten från att kirurgi jämfört med vanlig behandling är kostnadsbesparande, en så kallad dominant strategi, till en låg kostnad per vunnen QALY. Keating m.fl. [5] redovisar att kirurgi jämfört med vanlig behandling är kostnadsbesparande i ett 40-årsperspektiv i en studie från Australien bland personer med typ 2-diabetes och BMI 30–40 kg/m². Med samma tidsperspektiv beräknade Pollock m.fl. [3] en kostnad per QALY på GBP 3 602 vid typ 2-diabetes och BMI 30–40 kg/m². Keating m.fl. [5] och Pollock [3] baserar sina analyser på effektskattningen i RCT-studien av Dixon m.fl. [9].

I ett tjugoförsperspektiv varierar resultaten mellan GBP 1 634 [2] och GBP 1 367 [1] per vunnen QALY vid typ 2-diabetes och BMI 30–40 kg/m². Den brittiska HTA-studien [1] gjorde också känslighets- och subgruppsanalyser. Vid BMI > 40 kg/m² och tjugoförsperspektiv varierade kostnaden per vunnen QALY mellan GBP 2 000 och GBP 10 000.

En modellstudie från 2013 fann också att fetmakirurgi är kostnadsbesparande och förväntas ge livskvalitetsvinster i ett livstidsperspektiv [8]. Artikelns saknar tillräcklig redovisning av vilka antaganden som görs och det går därför inte att bedöma studiens relevans för svenska förhållanden.

Utöver de fyra redovisade originalstudierna från Storbritannien och Australien presenterar tabell 1 en litteraturöversikt från Storbritannien och Tyskland [6] som drar slutsatsen att fetmakirurgi är kostnadseffektivt jämfört med vanlig vård. En översikt från Kanada [4] belyste alternativa metoder för fetmakirurgi.

Diskussion

Är resultaten relevanta för den svenska kontexten?

Baserat på litteraturgenomgången framstår fetmakirurgi som en kostnads-effektiv åtgärd för personer med typ 2-diabetes och BMI > 35 jämfört med vanlig behandling. Underlaget är begränsat och underlaget otillräckligt för att kunna redovisa kostnadseffektiviteten uppdelat på olika nivå på initial BMI, även om vissa resultat pekar på lägre kostnad per vunnen QALY i studie-grupper med högre initialt BMI.

Det saknades studier på svenska och skandinaviska data. I det följande presenteras en enkel skattning av kostnader för fetmakirurgi utifrån svenska förhållanden och jämförs med de kostnader som redovisas från de publicerade ekonomiska utvärderingarna. Dessa utgör tillsammans underlag för en bedömning av om fetmakirurgi vid typ 2-diabetes kan förväntas vara kostnadseffektivt i en svensk beslutssituation.

Livskvalitet

I tabell 1 redovisas inkrementella hälsovinster motsvarande 1–2 QALY för kirurgi jämfört med vanlig behandling vid en tidshorisont på 20 år och längre. Även om det är önskvärt med underlag baserade på svenska patient-grupper, bedöms vanligtvis underlag från Storbritannien som relevanta också för svenska förhållanden då inhemska data saknas.

Kostnader

Kostnaderna som redovisas i de publicerade studierna är beräknade för andra länder än Sverige. De kostnader som redovisas i de publicerade studierna behöver justeras för att vara relevanta som beslutsunderlag i den svenska kontexten.

Eftersom samtliga studier hade ett hälso- och sjukvårdsperspektiv, beaktas inte kostnader som uppstår i andra sektorer. Svenska riktlinjer anger att ett samhällsligt perspektiv ska antas i beräkningarna. Det betyder att granskade studier saknar belysning av möjliga tillkommande kostnader och kostnadsbesparingar i andra samhällssektorer inklusive förändringar i produktionsförluster.

Enligt studien av Picot m.fl. [1] medförde kirurgi jämfört med vanlig behandling en inkrementell ökning av kostnader på GBP 3 566 för så kallad ”adjustable gastric banding”(AGB) respektive GBP 6 263 för så kallad ”gastric bypass ” (GBP) i ett tjugoförårspektiv vid BMI > 40. Den förväntade kostnadsökningen vid fetmakirurgi var mindre (+GBP 1 500) vid typ 2-diabetes och BMI 30–40 kg/m². Pollock [3] beräknar en något högre inkrementell kostnad för fetmakirurgi jämfört med vanlig behandling (GBP 3 298).

För att kunna bedöma om dessa kostnader är jämförbara med förväntade svenska kostnader är litteraturgenomgången kompletterad med en uppskattning av kostnaderna för fetmakirurgi och vanlig behandling i ett svenskt perspektiv. En nyligen publicerad studie visar resursåtgång i sjukvården för sammanlagt 2 010 personer med övervikt och fetma (BMI > 34 för män och > 38 för kvinnor) som genomgått fetmakirurgi jämfört med sammanlagt 2 037 personer som fått vanlig behandling i Sverige [10]. Studien omfattade kostnader för slutenvård, öppen specialistsjukvård samt läkemedelskostnader, men saknade underlag för att beräkna resursåtgång i primärvård inte beaktas. I gruppen som genomgick fetmakirurgi hade 17 procent diabetes, medan motsvarande siffra i kontrollgruppen var 13 procent. Med en tjugoförårig

tidshorisont och nuvärdesberäkning till 2013 års prisnivå (kostnader år 2–20 diskonterade med 3 procent) medför fetmakirurgi omkring 27 000 kronor högre kostnader per patient jämfört med vanlig behandling (tabell 2). Ett vård dygn antas kosta motsvarande ett vård dygn på gastroklinik (4 192 kronor) och ett besök i öppenvården motsvarar ett återbesök på gastroklinik (1 303 kronor) enligt prislistan för Södra Regionvårdsnämnden 2013 [11].

Tabell 2. Kostnader för kirurgi jämfört med vanlig behandling baserat på Neovius m.fl. [10], 2013 års priser

	Genomsnittlig skillnad i vårdresurser fetmakirurgi jämfört med vanlig vård Per år	Årlig kostnad (SEK)	Totalt (3 % diskonteringsränta)
<u>Slutenvårdsdagar 1987-2009</u>			
År 1 (Året då operationen gjordes)	+8,4 dagar	35 213	35 212
År 2–6 efter operation	+0,5 dagar	2 096	9 686
År 7–20 efter operation	Ingen skillnad	0	
<u>Öppenvårdsbesök</u>			
År 2–6 efter operation	+0,3	391	1 738
År 7–20 efter operation	-0,2	261	2 469
<u>Läkemedelskostnad</u>			
År 7–20 efter operation	-USD 228	1 619	-22 512
Totalt			26 593

Not: 1 USD = 7,1 SEK

Kostnaden för själva det kirurgiska ingreppet beräknades till omkring 86 500 kronor per patient i en HTA-rapport från Västra Götaland [12]. Justerat för vård dygnen i samband med operation i studien av Neovius m.fl. [10] (8,4 dagar, år 1) och med ett tillägg för kostnaden för operation enligt HTA-rapporten (86 500 kronor) blir fetmakirurgi omkring 78 000 kronor dyrare än vanlig behandling. Den större kostnaden i gruppen som genomgått fetmakirurgi under år 2–6 består av vård i samband med komplikationer som anemi, ytterligare kirurgi, gallsten och bukplastik.

Denna enkla skattning av sjukvårdens kostnader för fetmakirurgi kan vara överskattad vad gäller kostnad för själva ingreppet samt inbesparade kostnader för läkemedel för patienter med diabetes. Andra källor för kostnaden för fetmakirurgi som redovisas på hemsidor för företag som genomför så kallad gastric bypass varierar mellan 69 000 kronor och 89 000 kronor. Det är alltså möjligt att 86 500 kronor kan vara en överskattning av kostnaden för själva ingreppet.

Tabell 2 redovisar genomsnittlig minskning i årliga läkemedelskostnader för gruppen som genomgått fetmakirurgi [10]. Merparten av den minskade läkemedelskostnaden beror på minskade kostnader för diabetesläkemedel och läkemedel kopplade till hjärtkärlsjukdom. Studien särredovisar inte kostnader för personer med diabetes, men minskningen i läkemedelskostnader var sannolikt störst i denna grupp.

Under förutsättning att fetmakirurgi leder till en varaktig viktninskning kan kostnaderna i ett samhällsperspektiv vara underskattade om förändringen i vikt också minskar produktionsförluster till följd av minskad sjukfrånvaro.

En studie av Neovius m.fl. [13] visade på en korrelation mellan sannolikhet för sjukfrånvaro och övervikt och fetma.

Diskontering

Studierna från Storbritannien använde 3,5 procents diskonteringsränta. TLV:s riktlinjer anger en något lägre diskonteringsränta, 3 procent, vilket innebär att både kostnader och hälsovinster i framtiden värderas något högre i en svensk kontext än i en brittisk kontext [7].

Information om effekter på lång sikt är bristfällig

Det saknas genomgående underlag om långsiktiga effekter av fetmakirurgi i de redovisade studierna. De resultat som redovisas i studierna visar att kostnaden per QALY blir markant lägre då en längre tidshorisont modelleras. Modellstudiernas simuleringar bygger således på antaganden om utveckling efter två eller fem års studiedata. Dock redovisar Picot m.fl. [1] i olika känslighetsanalyser att kostnaderna per QALY för fetmakirurgi jämfört med vanlig behandling är låg till måttlig, även då vad författarna betraktar som pessimistiska antaganden görs avseende effekter på livskvalitet av kirurgin. Utöver detta tyder resultaten från den svenska tjugoåriga uppföljningen av observationsdata att de inkrementella kostnaderna för fetmakirurgi jämfört med vanlig behandling tycks jämförbara med de som redovisas av Picot m.fl. [1].

Slutsats

Baserat på redovisade studier från framför allt Storbritannien framstår fetmakirurgi som en kostnadseffektiv åtgärd vid typ 2-diabetes och övervikt ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$).

Modellanalyser med en tjugoårig tidshorisont pekade på livskvalitetsvinster motsvarande 1–2 QALY för fetmakirurgi jämfört med vanlig behandling.

Den grova beräkningen av ökade kostnader för fetmakirurgi jämfört med vanlig behandling i den svenska kontexten (cirka 78 000 kronor) ligger något högre än det spann som redovisas för motsvarande kostnader i studierna från Storbritannien (GBP 1 500–6 300). Den skattningen kan vara överskattad avseende kostnaden för ingreppet, inbesparade läkemedelskostnader samt skillnader i kostnader för produktionsbortfall.

Det saknas underlag för att särredovisa kostnadseffektivitet uppdelat på tillstånd för rad 16 och 17. Studier som redovisar uppdelat på initial BMI redovisar en tendens till lägre kostnad per vunnen QALY vid högre initial BMI.

Det saknas information om långtidseffekter av fetmakirurgi med dagens teknologi för ingreppet.

Referenser

1. Picot, J, Jones, J, Colquitt, JL, Gospodarevskaya, E, Loveman, E, Baxter, L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009; 13(41):1-190, 215-357, iii-iv.
2. Picot, J, Jones, J, Colquitt, JL, Loveman, E, Clegg, AJ. Weight loss surgery for mild to moderate obesity: a systematic review and economic evaluation. *Obes Surg.* 2012; 22(9):1496-506.

3. Pollock, RF, Muduma, G, Valentine, WJ. Evaluating the cost-effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding versus standard medical management in obese patients with type 2 diabetes in the UK. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(2):121-9.
4. Health Quality, O. Bariatric surgery for people with diabetes and morbid obesity: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series.* 2009; 9(22):1-23.
5. Keating, CL, Dixon, JB, Moodie, ML, Peeters, A, Bulfone, L, Maglianno, DJ, et al. Cost-effectiveness of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: modeled lifetime analysis. *Diabetes Care.* 2009; 32(4):567-74.
6. Bockelbrink, A, Stober, Y, Roll, S, Vauth, C, Willich, SN, von der Schulenburg, JM. Evaluation of medical and health economic effectiveness of bariatric surgery (obesity surgery) versus conservative strategies in adult patients with morbid obesity. *GMS health technology assessment.* 2008; 4:Doc06.
7. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:LFNAR 2003:2
8. Faria, GR, Preto, JR, Costa-Maia, J. Gastric bypass is a cost-saving procedure: results from a comprehensive Markov model. *Obes Surg.* 2013; 23(4):460-6.
9. Dixon, JB, O'Brien, PE, Playfair, J, Chapman, L, Schachter, LM, Skinner, S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(3):316-23.
10. Neovius, M, Narbro, K, Keating, C, Peltonen, M, Sjöholm, K, Agren, G, et al. Health care use during 20 years following bariatric surgery. *JAMA.* 2012; 308(11):1132-41.
11. Södra regionvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013. 2012.
12. Västra Götalandsregionen, Su. Mini-HTA obesitaskirurgi. 2008.
13. Neovius, K, Neovius, M, Kark, M, Rasmussen, F. Association between obesity status and sick-leave in Swedish men: nationwide cohort study. *European journal of public health.* 2012; 22(1):112-6.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-04-11 Uppdaterad 2014-10-10			
Ämne: NR Diabetes			
Typ 2-diabetes med fetma (BMI över 40 kg/m ²) – Fetmakirurgi (rad A16) Hälsoekonomi			
Typ 2-diabetes med fetma (BMI 35-40 kg/m ²) och svårigheter att uppnå glukos- och riskfaktorkontroll – Fetmakirurgi (rad A17) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Edith Orem			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	(74901) 85143
2.	FT	diabetes type 2[tiab] OR type 2 diabetes[tiab]	(55312) 68685

3.		1. OR 2.	(93755) 110636
4.	MeSH	"Obesity"[Mesh]	(123454) 140025
5.	FT	obese[tiab] OR obesity[tiab] OR BMI >35[tiab]	(152438) 181424
6.		4. OR 5.	(186651) 218750
7.	MeSH	"Bariatric Surgery"[Mesh]	(12434) 14613
8.	FT	gastric bypass[tiab] OR bariatric surgery[tiab] OR bariatric operation[tiab] OR gastric banding[tiab] OR obesity surgery[tiab]	(10070) 12561
9.		7. OR 8.	(15396) 18507
10.		3. AND 6. AND 9.	(998) 1128
11.		10. AND Filters: Publication date from 2008/01/01 ¹ 10. AND Filters: Publication date from 2012/07/01	(773) 359
Ekonomi			
12.	MeSH	("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])	(698326) 752472
13.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab] (cost*[ti] OR financ*[ti] OR economic*[ti] OR pharmacoconom*[ti] OR pric*[ti] OR qol[ti] OR QALY[tiab] OR quality adjusted*[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR resource utilisation[tiab] OR resource utilization[tiab])	(461411) 144678
14.		12. OR 13.	(988913) 794899
15.		11. AND 14.	(68) 21

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparde

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2013-04-11
Uppdaterad 2014-10-10
Ämne: NR Diabetes
Typ 2-diabetes med fetma (BMI över 40 kg/m²) – Fetmakirurgi (rad A16) Hälsoekonomi
Typ 2-diabetes med fetma (BMI 35-40 kg/m²) och svårigheter att uppnå glukos- och risk-

¹ Tidigare sökning gjordes 2008-02-26

faktorkontroll – Fetmakirurgi (rad A17) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Edith Orem			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	(7390) 8928
2.	FT/TI, AB, KW	"diabetes type 2" or "type 2 diabetes":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(6059) 8894
3.		1. OR 2.	(8877) 12081
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees	(6178) 7607
5.	FT/TI, AB, KW	obese or obesity or "BMI >35":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(9525) 13336
6.		4. OR 5.	(9554) 13367
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Bariatric Surgery] explode all trees	(572) 765
8.	FT/TI, AB, KW	"gastric bypass" or "bariatric surgery" or "bariatric operation" or "gastric banding" or "obesity surgery":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(585) 954
9.		7. OR 8.	(718) 1102
10.		3. AND 6. AND 9.	(41) 96
11.		10. from 2008 10. Publication Year from 2012	(42) 59
Ekonomi			
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	(20456) 24399
13.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	(18266) 21377
14.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	(1521) 1961
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	(1209) 1483
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	(2830) 3653
17.	FT/TI, AB, KW	cost or costs or "cost-effectiv*" or financial* or economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing or qol or QALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched) cost* or financ* or economic* or pharmacoeconom* or pric* or qol or QALY or "quality adjusted*" or "willingness to pay" or "resource utilisation" or "resource utilization":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(38895) 53969

18.		12. OR 13. OR 14. OR 15. OR 16. OR 17.	(41979) 57448
19.		11. AND 15.	(5:) (CDSR/0) (DARE/) (HTA/) (EED/4) (Central/1) 8: CDSR/1 DARE/1 HTA/0 EED/4 Central/2

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Förebyggande åtgärder mot karies och parodontit

Bedömd rad: A25

Tillstånd: Diabetes med ökad risk för försämrad munhälsa eller pågående tandlossningssjukdom

Åtgärd: Hänvisning till tandvården för ställningstagande om förebyggande åtgärder eller behandling mot karies och parodontit

Jämförelsealternativ: Sedvanlig tandvård

Sammanfattande bedömning

Förebyggande åtgärder mot karies och parodontit jämfört med sedvanlig tandvård är en dominant strategi (positiv effekt på hälsa och kostnadsbesparande) enligt en modellanalys inom ramen för Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetes. Modellanalysen simulerade konsekvenser för kostnader och patientnytta i ett tjugooårsperspektiv under antagande att patientgrupper kan uppnå en förbättrad blodglukoskontroll i enlighet med resultat från metaanalys av kliniska prövningar Teeuw m.fl. [1].

Litteraturgenomgången fann inga hälsoekonomiska utvärderingar av förebyggande åtgärder vid karies och parodontit.

Arbetsmetod

Litteraturgenomgång

En hälsoekonomisk litteratursökning har gjorts i PubMed och Cochrane Library. Sökstrategin bygger på att tillstånd och åtgärder definieras på samma sätt som vid medicinsk litteratursökning och kostnads- och kostnadseffektstudier identifieras med vida sökord. I den initiala litteratursökningen i november 2013 identifierades totalt 77 artiklar. Ingen av dessa innehöll en hälsoekonomisk utvärdering av förebyggande åtgärder mot karies och parodontit. Inte heller i den uppdaterade litteratursökningen i oktober 2014 kunde identifiera någon hälsoekonomisk utvärdering.

Modellanalys

Den medicinska litteraturgenomgången visar att det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling av parodontit kan påverka glukoskontrollen på ett gynnsamt sätt genom en sänkning av HbA_{1c} med cirka 4,4 mmol/mol (0,4 procentenheter) under en uppföljningstid på 3–9 månader. Mot bakgrund av denna effekt på glukoskontrollen genomförde Socialstyrelsen en hälsoekonomisk modellanalys för att belysa betydelsen för kostnader och patientnytta av behandling av parodontit. I simuleringen jämfördes förväntad utveckling av diabeteskomplikationer, resursanvändning i sjukvården, samhällskostnader och patientnytta i ett tjugooårsperspektiv i två scenarier. I det första scena-

riort erhöill patienterna förebyggande tandvårdsinterventioner mot parodontit och karies och uppnådde en sänkning av HbA1c med -4,4 mmol/mol (0,4-procentenheter). I det andra scenariot erhöill patienterna sedvanlig tandvård utan att uppnå förbättrad glukoskontroll. Skillnaden i glukoskontroll och omfattning av förebyggande tandvårdsinsatser mellan patienterna antogs vara den samma i hela tjugoårsperspektivet.

För analysen användes en validerad hälsoekonomisk modell för typ 2-diabetes, "The IHE cohort model of type 2 diabetes" [2]. Modellens design och innehåll beskrivs i bilaga 1 till den publicerade artikeln. En kortfattad finns en beskrivning av modellen samt en detaljerad redovisning av kostnader och livskvalitetsdata som modellen laddats med för simuleringar inom ramen för Socialstyrelsens nationella riktlinjer återfinns sist i det hälsoekonomiska underlaget "Modellanalys i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetes: Design, startvärden, kostnader för resursanvändning och livskvalitetsvikter".

Kostnadseffektivitet för förebyggande åtgärder mot karies och parodontit

Antaganden för analysen

Två strategier, vilka motsvarar insatsen som beskrivs på åtgärdsraden, jämfördes i analysen:

- I det första scenariot erhöill patienterna förebyggande tandvårdsinterventioner mot parodontit och karies och uppnådde en sänkning av HbA1c med -4,4 mmol/mol (0,4-procentenheter).
- I det andra scenariot erhöill patienterna sedvanlig tandvård utan att uppnå förbättrad glukoskontroll.

Två nivåer på kostnader användes i analysen:

- I det ena fallet antogs kostnaden för förebyggande tandvårdsinterventioner vara 435 kronor per år, vilket motsvarar referenspriset för åtgärd nr 341: behandling av tandlossningssjukdom, mindre omfattning – behandling av lindriga tandlossningsproblem.
- I det andra fallet dubblerade vi kostnaden till 870 kronor per år vilket motsvarar samma åtgärd två gånger per år.

Eftersom den förväntade överlevnaden skiljer sig åt mellan män och kvinnor och mellan rökare och icke rökare gjordes separata analyser med hänsyn till dessa parametrar. Fyra grupper av individer analyserades således:

- kvinnor, icke rökare
- kvinnor, rökare
- män, icke rökare
- män, rökare.

Resultat

Alla resultat avser skillnader i kostnader och QALY i ett tjugoårsperspektiv diskonterat med 3 procents diskonteringsränta. Eftersom separata analyser gjordes med hänsyn till två olika kostnader för interventionen samt för fyra olika grupper av individer genomfördes totalt åtta simuleringar med modellen. Dessa särredovisas inte eftersom samtliga simuleringar resulterade i

att förebyggande åtgärder mot karies och parodontit jämfört med sedvanlig tandvård genererar ökad livskvalitet och minskade kostnader.

I samtliga analyser blev förebyggande åtgärder mot karies och parodontit jämfört med sedvanlig tandvård en dominant strategi (positiv effekt på hälsa och kostnadsbesparande). Den positiva effekten på hälsorelaterad livskvalitet varierade mellan 0,05 och 0,08 QALY per individ i de olika analyserna där de mindre vinsterna uppstår bland individer som röker.

Den inbesparade kostnaden varierade mellan 6 kronor och 7 922 kronor. Minskade kostnader för behandling av mikrovaskulära komplikationer utgör den största delen följt av minskade kostnader för behandling av makrovaskulära komplikationer. Den lägsta nivån för inbesparade kostnader uppstår vid antagandet om att interventionen motsvarar två åtgärder per år och bland individer som röker.

Slutsats

- Det saknas publicerade studier kring kostnadseffektiviteten på området.
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att förebyggande tandvård mot karies och parodontit har en positiv effekt på blodglukoskontroll. Detta samband användes för att med en modell analysera kostnadseffektiviteten förknippad med förebyggande åtgärder mot karies och parodontit jämfört med sedvanlig tandvård.
- Förebyggande åtgärder mot karies och parodontit jämfört med sedvanlig tandvård är en dominant strategi eftersom den leder till en positiv effekt på hälsa och minskade kostnader.

Referenser

1. Teeuw, WJ, Gerdes, VE, Loos, BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010; 33(2):421-7.
2. Lundqvist, A, Steen Carlsson, K, Johansen, P, Andersson, E, Willis, M. Validation of the IHE Cohort Model of Type 2 Diabetes and the impact of choice of macrovascular risk equations. *PloS one*. 2014; 9(10):e110235.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-05-30 Uppdaterad 2014-10-10			
Ämne: NR Diabetes Hälsoekonomi			
Diabetes med ökad risk för försämrad munhälsa – Förebyggande åtgärder för karies och parodontit (A25)			
Sökning gjord av: Christian Linders/Edith Orem			
På uppdrag av: Karin Wikblad och Gun Sandberg			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	"Oral Health"[Mesh] OR "Dental Care"[Mesh] OR "Dental Caries/prevention and control"[Mesh] OR "Periodontitis/prevention and control"[Mesh] OR	(63014) 65761

		"Preventive Dentistry"[Mesh] OR "Dental Devices, Home Care"[Mesh] OR "Dental Care for Chronicaly III"[Mesh]	
2.	FT	oral health[tiab] OR caries[tiab] OR periodontitis[tiab]	(54106) 59581
3.		1. OR 2.	(98254) 105112
4.	MeSH/FT	"Diabetes Mellitus"[Mesh] OR diabetes[tiab]	(406769) 447807
5.		3. AND 4.	(1873) 2154
6.		5. AND Filters: Publication date from 2007/01/01 5. AND Filters: Publication date from 2012/07/01	(899) 459
Ekonomi			
7.	MeSH	("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])	(702742) 752472
8.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab] cost*[ti] OR financ*[ti] OR economic*[ti] OR pharmacoeconom*[ti] OR pric*[ti] OR qol[ti] OR QALY[tiab] OR quality adjusted*[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR resource utilisation[tiab] OR resource utilization[tiab]	(466983) 144678
9.		7. OR 8.	(997680) 794899
10.		6. AND 9.	(49) 14

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2013-05-30
Uppdaterad 2014-10-10

Ämne: NR Diabetes **Hälsoekonomi**

Diabetes med ökad risk för försämrad munhälsa – Förebyggande åtgärder för karies och parodontit (A25)

Sökning gjord av: Christian Linders/Edith Orem

På uppdrag av: Karin Wikblad och Gun Sandberg

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års
-------	------------	-----------	--------------------------

			<i>resultat inom parentes)</i>
1.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Periodontitis] explode all trees and with qualifiers: [Prevention & control - PC]	(89) 97
2.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Dental Caries] explode all trees and with qualifiers: [Prevention & control - PC]	(801) 874
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Preventive Dentistry] explode all trees	(2449) 2720
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Dental Care for Chronically III] explode all trees	(53) 57
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.	(3112) 3431
6.	FT	5. and diabetes	(42) 60
7.	FT	5. and diabetic	(21) 26
8.		6. OR 7.	(42) 60
Ekonomi			
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	(21263) 24399
10.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	(19241) 21377
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	(1648) 1961
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	(1251) 1483
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	(3015) 3653
14.	FT/TI, AB, KW	cost or costs or "cost-effectiv*" or financial* or economic* or pharmaco-economic* or price* or pricing or qol or QALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched) cost* or financ* or economic* or pharmaco-econom* or pric* or qol or QALY or "quality adjusted*" or "willingness to pay" or "resource utilisation" or "resource utilization":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(39924) 53974
15.		9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13. OR 14.	(43096) 57453
16.		8. AND 15.	(0) 7: CDSR/7

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keyword

Strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor

Bedömda rader: A02 och A26

Tillstånd: Ökad risk för typ 2-diabetes, baserad på nedsatt glukostolerans (rad A02), Typ 2-diabetes och övervikt eller fetma (rad A26)

Åtgärd: Strukturerade program för intensiv påverkan på ohälsosamma levnadsvanor (kost och fysisk aktivitet) (rad A02), Intensiva kombinerade livsstilsåtgärder (kost, motion och eventuellt andra åtgärder) i sjukvårdens regi (rad A26)

Jämförelsealternativ: Inget strukturerat program

Sammanfattande bedömning

Det finns evidens som visar att strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor har en god effekt avseende viktnedgång, HbA1c, blodtryck och blodfetter. Dock saknas det underlag för att kunna dra några säkra slutsatser kring kostnadseffektiviteten av en sådan åtgärd i den svenska kontexten. Baserat på resultat från en svensk modellstudie med data från en svensk randomiserad studie, två HTA-rapporter från Storbritannien och en randomiserad studie från USA, tycks kostnaden per vunnen QALY ligga i intervallet dominant (positiv effekt på hälsa och kostnadsbesparande) till låg kostnad per vunnen QALY (< 100 000 kronor per vunnen QALY).

Detta underlag har också använts som utgångspunkt för en hälsoekonomisk bedömning av rad A01 som avser kombinerade livsstilsåtgärder vid diabetes och högt blodtryck utan mikroalbuminuri samt för rad A23 som avser stöd till fysisk aktivitet vid typ 2 diabetes.

Arbetsmetod

Genom en litteratursökning i PubMed identifierades hälsoekonomiska studier av kostnader och effekter av strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor där både kost och fysisk aktivitet inkluderas, givet de kriterier som anges för rad A2 och A26. Sökstrategin gjordes så att studierna avseende hälsoekonomi stämmer överens med tillstånd och åtgärder i den medicinska litteraturgenomgången.

Resultatet av litteratursökningen avseende genererade 91 referenser. Av dessa bedömdes 17 vara relevanta att gå vidare med och granska abstrakt. Baserat på granskning av abstrakt för dessa 17 referenser bedömdes en klinisk prövning från USA, två HTA-rapporter från Storbritannien och en svensk modellstudie vara relevanta att granska i sin helhet. Primärt söktes

studier där studiepopulationen motsvarade den som beskrivs på någon av tillståndsraderna. Eftersom det finns få studier där alla kriterier uppfylls inkluderades även studier där studiepopulationen delvis motsvarade den som beskrivs på tillståndsraderna och där kvaliteten på studien bedömdes som god. En uppdaterande litteratursökning genomfördes i oktober 2014.

Resultat från granskning av artiklar

Studier av relevans för den svenska kontexten

Totalt granskades fem studier och två HTA-rapporter. För den kliniska prövningen, den så kallade Look AHEAD (Action for Health and Diabetes)-studien granskades fyra olika artiklar, varför antalet granskade artiklar uppgår till fler än det antal studier som ansågs relevanta. Relevansen för den svenska kontexten bedömdes utifrån de kriterier som gäller enligt svenska riktlinjer för hälsoekonomiska utvärderingar [1]. Mot den bakgrunden inkluderades endast modellstudier där effektmåttet som rapporterades var kvalitetsjusterade levnadsår (QALY).

Look AHEAD-studien

Look AHEAD-studien var en randomiserad, kontrollerad prövning där man jämförde effekter av strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor bland individer med typ 2-diabetes mellan 45 och 76 år och ett BMI över 25 kg/m². Studien inkluderade över 5 000 patienter som randomiserades i två lika stora grupper (ILI – intensive lifestyle intervention respektive DSE – diabetes support and education). Interventionen pågick under fyra år där de mest intensiva insatserna skedde under det första året. De som deltog i studien fick delta i träningspass av karaktären måttlig till hög intensitet motsvarande 175 minuter per vecka, motsvarande tre pass á 45–60 minuter. Vidare fick individerna kostrådgivning och motiverande samtal i grupp och/eller individuellt varje vecka under periodens sex första månader varefter frekvensen av samtal minskades under de kommande sex månaderna och ytterligare under de följande tre åren. Efter de fyra åren skedde två uppföljningssamtal per år.

Patienterna uppvisade inga skillnader avseende BMI eller andra parametrar avseende tid sedan debut av diabetes, läkemedelsbehandling, blodtryck, blodsockerkontroll eller blodfetter vid studiens start. Studien genomfördes vid flera centra i USA. Studien avbröts år 2012 efter i snitt 9,6 års uppföljning på grund av utebliven effekt på hjärt-kärlsjukdom. Dock uppvisades god effekt av strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor på flera andra områden. Skillnader i QALY mättes inte inom ramen för studien.

Fyra olika publikationer rapporterar resultat från Look AHEAD-studien: Redmon m.fl. [2], The Look AHEAD Research Group [3], Wadden m.fl. [4] samt Brancati m.fl. [5]. Sammanfattningsvis visar de publicerade resultaten att strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor (ILI) jämfört med stöd och utbildning (DSE) leder till bättre och mer stabil viktnedgång, bättre kliniska värden avseende HbA_{1c}, blodtryck och blodfetter samt minskad resursförbrukning avseende framför allt läkemedel mot högt blodtryck, blodfetter samt diabetisläkemedel.

Wadden m.fl. [4] redovisar resultat vid ett års uppföljning. Av de 4 998 som var kvar i studien vid den tidpunkten fanns det tillräcklig information för

att analysera 4 358 patienter. De i ILI-gruppen uppvisade signifikant större viktnedgång och mindre förekomst av medicinering jämfört med DSE-gruppen. Författarna drar slutsatsen att kostnaden per patient var 40 USD lägre i ILI-gruppen jämfört med DSE-gruppen. Den lägre kostnaden kan härröras från minskad medicinering. Inget livskvalitetsmått rapporteras i publikationen.

The Look AHEAD Research Group [3] visar, baserat på resultat från en fyraårsuppföljning att patienter i ILI-gruppen hade bättre värden avseende blodtryck, blodfetter och vikt. Även Wadden m.fl. [4] drar slutsatsen, baserat på en fyraårsuppföljning, att strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor (ILI) ledde till en större och mer bestående viktnedgång jämfört med stöd och utbildning (DSE).

HTA-rapporter

Två HTA-rapporter från Storbritannien belyser klinisk effekt och kostnadseffektivitet för program för viktminskning för vuxna [6] respektive icke-farmakologiska behandlingar för att minska risken för diabetes för personer med nedsatt glukostolerans [7].

HTA-rapporten program för viktminskning identifierade i en sökning i 10 elektroniska databaser 419 studier. Endast två av dessa studier bedömdes ha en tillräckligt god kvalitet för att granskas i sin helhet och författarna rekommenderar dessutom att resultaten från även dessa två studier ska tolkas försiktigt.

Den ena studien [8] är en modellanalys genomförd i USA med patientpopulationen överviktiga kvinnor. Modellen är en kohortmodell och 35-åriga kvinnor simuleras i ett livstidsperspektiv avseende skillnader i kostnader och livskvalitet för strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor (diet, fysisk aktivitet och ändrade levnadsvanor) jämfört med vanlig vård. I studien visas att kostnaden per QALY var 7 600 GBP, ur ett samhällsperspektiv vilket betraktas som en låg kostnad per QALY. Interventionen pågick i sex månader i studien. Under den perioden fick patienterna tre 45 minuter långa träningspass av karaktären måttlig till hög intensitet tre gånger i veckan samt ett motiverande samtal varannan vecka.

Även den andra studien är en modellanalys [9]. Den är genomförd i Storbritannien och har ett NHS-perspektiv, vilket motsvarar ett sjukvårdsperspektiv sett i den svenska kontexten. Trueman m.fl. [9] beaktar tre patientgrupper i analysen: hjärt-kärlsjukdom, typ 2-diabetes och koloncancer. Modellen är mikrosimuleringsmodell där individuella patienter simuleras avseende skillnader i kostnader och livskvalitet förknippat med strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor (diet, exercise and behaviour modification) jämfört med ingen behandling. Resultaten visade att sådana insatser leder till inbesparade kostnader och ökad livskvalitet (-473 GBP per QALY). Interventionen pågick under ett år. Under den perioden förväntades patienterna delta i nio motiverande samtal.

HTA-rapporten om respektive icke-farmakologiska behandlingar för att minska risken för diabetes för personer med nedsatt glukostolerans [7] identifierade sammanlagt sex studier som med modellanalyser belyst kostnader och konsekvenser på lång sikt fram till 2006. Fem av dessa pekar på att livsstilsinterventioner liknande den som prövades i den amerikanska studien Diabetes Prevention Program, DPP, troligen skulle bedömas som kostnadseff-

fektiva också vid användning i brittisk sjukvård. Det kombinerade programmet för livsstilsförändring i DPP-studien omfattade insatser för ändrade kostvanor (mindre fett och färre kalorier) och ökad fysisk aktivitet (150 minuter per vecka). En sjätte modellanalys använde delvis andra antaganden och pekade på att kostnaden per vunnen QALY skulle kunna vara betydligt högre [10]. Eddy m.fl. beaktade bland annat inte eventuella livskvalitetsvinster från den kombinerade livsstilsinterventionen i sig utan endast de hälsovinster som kan förväntas utifrån färre fall av diabetes.

HTA-rapporten kommenterade också ett dussintal studier av kostnadseffektivitet för kombinerade livsstilsinterventioner i bland annat Nederländerna, Tyskland, Sverige, Storbritannien och USA publicerade mellan 2006 och 2012. I studien från Sverige använde Lindgren m. fl. resultaten från den finska Diabetes Prevention Study, DPS, för en modellanalys av intensiv livsstilspåverkan i form av individualiserad kostrådgivning och ökad fysisk aktivitet jämfört med vanlig vård för personer med förhöjd risk att utveckla diabetes [11]. De drog slutsatsen att intensiv livsstilspåverkan är kostnadsbesparande i ett sjukvårdsperspektiv utifrån gjorda antaganden inklusive att den aktiva interventionen pågår under sex år.

Författarna till HTA-rapporten presenterar också en egen modellanalys i en brittisk kontext av kombinerade livsstilsinterventioner motsvarande de som gavs i finska DPS jämfört med grundläggande rådgivning som sjukvården ger vid diagnos av nedsatt glukostolerans. Grundanalysens resultat likasom de flesta känslighetsanalyserna pekar på en låg kostnad per vunnen QALY. Modellanalysen utgår från den följsamhet till interventionen som rapporterades från DPS och antar att det är personer som följsamma till interventionen som uppnår effekt på riskfaktorer samt har interventionsrelaterade kostnader.

En svensk modellstudie

En modellstudien av Saha m.fl. [12] bygger på en svensk randomiserad kontrollerad prövning, den så kallade Björknässtudien. Björknässtudien undersökte effekten av livsstilsintervention riktad till för personer medelhög till hög risk för hjärt-kärlsjukdom inom primärvården och fann att flera av riskfaktorerna kunde minskas.

Livsstilsinterventionen i Björknässtudien liknade interventionen i en amerikansk studie; DPP, Diabetes prevention Program [13]. Under de första tre månaderna fick individerna delta i träningspass av karaktären måttlig till hög intensitet tre gånger i veckan samt totalt fem tillfällen med kostrådgivning och motiverande samtal. Efter de tre första månaderna bjöds deltagarna in till totalt 12 uppföljningsmöten under tre års tid. En treårsuppföljning visade att interventionsgruppen hade signifikant större viktnedgång, bättre blodtryck och ökad självrapporterad fysisk aktivitet. I ett treårsperspektiv fann författarna inte några signifikanta skillnader i QALY men resultaten visade att strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor (livsstilsintervention) var kostnadsbesparande. I en modellanalys med ett livstidsperspektiv blev resultatet att strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor leder till en positiv effekt på hälsa mätt som QALY och är kostnadsbesparande [12].

Redovisade resultat avseende kostnadseffektivitet i granskade artiklar

Av resultaten i Look AHEAD-studien framgår att strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor är förknippat med varaktig viktning och minskade sjukvårdsresurser. Av resultaten i den svenska modellstudien samt HTA-studien framgår att det är kostnadseffektivt att behandla överviktiga individer med strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor. Den redovisade kostnaden per vunnen QALY ligger i intervallet dominant (positiv effekt på hälsa och kostnadsbesparande) till låg kostnad per QALY (<100 000 kronor per QALY).

Interventionen i Look AHEAD-studien [2-5], Björknässtudien [13] samt i de studier som redovisas i HTA-rapporterna av Loveman m.fl. [6] och Gillett m.fl. [7] är av likartad omfattning avseende resursanvändning och kostnader. Beskrivningen varierar något men innehållet i interventionen är träningspass av karaktären måttlig till hög intensitet tre gånger i veckan samt kostrådgivning och motiverande samtal med hög frekvens under 3–6 månader och därefter med lägre frekvens. Eftersom interventionen är likartad i samtliga studier är det svårt att göra någon analys av skillnader i kostnadseffektivitet förknippat med olika omfattning av interventionen. Den variation som observeras i resultaten kan ha flera förklaringar såsom skillnader i patientkaraktäristika mellan studiepopulationerna eller olikheter i jämförelsealternativet, det vill säga innehållet i sådan vård som inte innefattar strukturerat program för intensiv påverkan för levnadsvanor.

Är resultaten relevanta för den svenska kontexten?

Av avgörande betydelse för om de resultaten som redovisas för andra länder kan antas gälla även för den svenska kontexten är ifall inkrementella kostnader och livskvalitet kan antas gälla även för en svensk patientpopulation samt ifall resultaten diskonteras med en ränta som är relevant i en svensk besluts-situation.

Livskvalitet

Den svenska studien visar att på kort sikt kunde inte några signifikanta QALY-vinster förknippade med strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor påvisas. Däremot påvisades sådana skillnader i ett längre tidsperspektiv. Även de vinster i livskvalitet som redovisas i HTA-rapporten från Storbritannien kan antas vara relevanta även för en svensk patientpopulation. Livskvalitetsvikter från hälsoekonomiska studier från Storbritannien används ofta i hälsoekonomiska beräkningar avsedda för den svenska kontexten de fall som livskvalitetsvikter från Sverige saknas.

Kostnader

Enligt svenska riktlinjer ska alla kostnader som uppstår till följd av en behandling beakta oavsett var de uppstår – ett samhällsligt perspektiv ska antas i beräkningarna [1]. I den svenska modellstudien visades att strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor leder till kostnadsbesparingar i ett samhällsperspektiv. Liknande resultat visades även i HTA-rapporten och de publicerade artiklarna från Look AHEAD-studien. Kostnaderna som redovisas i HTA-rapporten och de publicerade artiklarna från Look AHEAD-studien är dock beräknade för andra länder än Sverige och ska tolkas försik-

tigt för den svenska kontexten. Vidare är kostnader som beaktas i modellstudien i Storbritannien beräknade ur ett sjukvårdsperspektiv.

Diskontering

Den diskonteringsränta som använts i studierna (3 respektive 3,5 procent) ligger nära den som gäller enligt svenska riktlinjer, enligt vilka en diskonteringsränta på 3 procent ska användas [1].

Slutsatser

Baserat på redovisade studier [1-7, 10-13] framstår strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor vara kostnadseffektiva. Den redovisade kostnaden per vunnen QALY ligger i intervallet dominant (positiv effekt på hälsa och kostnadsbesparande) till låg kostnad per QALY (< 100 000 kronor per QALY).

Det saknas underlag för att kunna dra några säkra slutsatser kring kostnadseffektivitet av strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor i den svenska kontexten.

Det finns underlag som visar att strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor har en god effekt avseende viktnedgång och HbA1c, blodtryck och blodfetter.

Referenser

1. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:LFNAR 2003:2
2. Redmon, JB, Bertoni, AG, Connelly, S, Feeney, PA, Glasser, SP, Glick, H, et al. Effect of the look AHEAD study intervention on medication use and related cost to treat cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33(6):1153-8.
3. Look AHEAD Research Group. Wing, RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*. 2010; 170(17):1566-75.
4. Wadden, TA, Neiberg, RH, Wing, RR, Clark, JM, Delahanty, LM, Hill, JO, et al. Four-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with long-term success. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2011; 19(10):1987-98.
5. Brancati, FL, Evans, M, Furberg, CD, Geller, N, Haffner, S, Kahn, SE, et al. Midcourse correction to a clinical trial when the event rate is underestimated: the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Study. *Clinical trials*. 2012; 9(1):113-24.
6. Loveman, E, Frampton, GK, Shepherd, J, Picot, J, Cooper, K, Bryant, J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2011; 15(2):1-182.
7. Gillett, M, Royle, P, Snaith, A, Scotland, G, Poobalan, A, Imamura, M, et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2012; 16(33):1-236, iii-iv.
8. Roux, L, Kuntz, KM, Donaldson, C, Goldie, SJ. Economic evaluation of weight loss interventions in overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006; 14(6):1093-106.

9. Trueman, P, Haynes, SM, Felicity Lyons, G, Louise McCombie, E, McQuigg, MS, Mongia, S, et al. Long-term cost-effectiveness of weight management in primary care. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(6):775-83.
10. Eddy, DM, Schlessinger, L, Kahn, R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med.* 2005; 143(4):251-64.
11. Lindgren, P, Lindstrom, J, Tuomilehto, J, Uusitupa, M, Peltonen, M, Jonsson, B, et al. Lifestyle intervention to prevent diabetes in men and women with impaired glucose tolerance is cost-effective. *Int J Technol Assess Health Care.* 2007; 23(2):177-83.
12. Saha, S, Carlsson, KS, Gerdtham, UG, Eriksson, MK, Hagberg, L, Eliasson, M, et al. Are lifestyle interventions in primary care cost-effective?--An analysis based on a Markov model, differences-in-differences approach and the Swedish Bjorknas study. *PloS one.* 2013; 8(11):e80672.
13. Osterlind, J, Eriksson, MK, Ostenson, CG, Eliasson, M. [The Swedish Bjorknas study: fewer physician visits in primary health care. A randomized study of intensive life style intervention]. *Lakartidningen.* 2010; 107(15):976-80.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-02-15 Hälsoekonomisk sökning 2014-10-09			
Ämne: NR Diabetes			
Nedsatt glukostolerans (IGT) - Strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor (kost och fysisk aktivitet) (rad A2)			
Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Claes-Göran Östenson/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Glucose Intolerance"[Mesh] OR "Prediabetic State"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2/prevention and control"[Mesh]	13923
2.	FT	impaired glucose tolerance[tiab] OR IGT[tiab]	9459
3.		1. OR 2.	19962
4.	MeSH	"Life Style"[Mesh] OR "Overweight"[Mesh] OR "Diet Therapy"[Mesh] OR "Exercise"[Mesh] OR "Tobacco Use Cessation"[Mesh]	353976
5.	FT	life style[tiab] OR lifestyle[tiab] OR diet therapy[tiab] OR physical activity[tiab] OR cessation[tiab]	161866
6.		4. OR 5.	455610
7.		3. AND 6.	6332
Ekonomi			
8.	MeSH	"Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	752294
9.	FT	cost*[ti] OR financ*[ti] OR economic*[ti] OR pharmacoconom*[ti] OR pric*[ti] OR qol[ti] OR QALY[tiab] OR quality adjusted*[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR resource utilisation[tiab] OR resource utilization[tiab]	144649
10.		8. OR 9.	794714
11.		7. AND 10.	232
12.		11. AND Filters activated: Publication date from 2012/07/01	56

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**))

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2013-02-15			
Hälsoekonomisk sökning 2014-10-09			
Ämne: NR Diabetes			
Nedsatt glukostolerans (IGT) - Strukturerade program för intensiv påverkan på levnadsvanor (kost och fysisk aktivitet) (rad A2)			

Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Claes-Göran Östenson/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Glucose Intolerance] explode all trees	472
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Prediabetic State] explode all trees	161
3.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control - PC]	577
4.	FT/TI, AB, KW	"impaired glucose tolerance" or IGT:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	990
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.	1666
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Life Style] explode all trees	2750
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Overweight] explode all trees	8287
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees	4079
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees	14005
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees	3135
11.	FT/TI, AB, KW	"life style" or lifestyle or "diet therapy" or "physical activity" or cessation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19850
12.		6. OR 7. OR 8. OR 9. OR 10. OR 11.	38715
13.		5. AND 12.	664
Ekonomi			
14.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	24399
15.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	21377
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	1961
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	1483
18.	MeSH	OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	3653
19.	FT/TI, AB, KW	cost* or financ* or economic* or pharmacoconom* or pric* or qol or QALY or "quality adjusted*" or "willingness to pay" or "resource utilisation" or "resource utilization":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	53970
20.		14. OR 15. OR 16. OR 17. OR 18. OR 19.	57449
21.		13. AND 20.	72
22.		21. Publication Year from 2012	18: CDSR/1 DARE/0 HTA/0 EED/5 Central/12

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-09-26 Hälsoekonomisk sökning 2014-10-10 Ämne: Diabetes typ 2 Livsstilsintervention (A26a) Sökning gjord av: Natalia Berg/Christian Linders/Edith Orem På uppdrag av: Elin Linnarsson/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	85143
2.	FT	type 2 diabetes[tiab] OR diabetes type 2[tiab] OR type II diabetes[tiab] OR diabetes type II[tiab] OR non-insulin dependent diabetes[tiab]	85143
3.		1. OR 2.	115351
4.	MeSH	"Body Mass Index"[Mesh] OR "Overweight"[Mesh] OR "Obesity"[Mesh]	191472
5.	FT	obesity[tiab] OR overweight[tiab] OR obese[tiab] OR body mass index[tiab] OR BMI[tiab]	277397
6.		4. OR 5.	324981
7.		3. AND 6.	34768
8.	MeSH/FT	"Life Style"[Mesh] OR intensive lifestyle intervention*[tiab] OR intensive life style intervention*[tiab] OR lifestyle intervention*[tiab]	65998
9.	MeSH/FT	"Caloric Restriction"[Mesh] OR "Diet, Reducing"[Mesh] OR calorie reduction*[tiab] OR calorie restrict*[tiab] OR caloric reduction*[tiab] OR low calorie diet*[tiab] OR weight loss diet[tiab] OR diet intervention*[tiab]	15018
10.	MeSH/FT	"Motor Activity"[Mesh] OR "Exercise"[Mesh] OR "Exercise Therapy"[Mesh] OR physical activit*[tiab] OR exercis*[tiab]	377117
11.		9. AND 10.	3294
12.		8. OR 11.	68736
13.		7. AND 12.	2111
Ekonomi			
14.	MeSH	"Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	752472
15.	FT	cost*[ti] OR financ*[ti] OR economic*[ti] OR pharmacoeconom*[ti] OR pric*[ti] OR qol[ti] OR QALY[tiab] OR quality adjusted*[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR resource utilisation[tiab] OR resource utilization[tiab]	144678
16.		14. OR 15.	794899

17.		13. AND 16. AND Filters: Publication date from 2012/07/01, Danish, English, Norwegian, Swedish	18
-----	--	--	-----------

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparde

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2013-09-26 Hälsoekonomisk sökning 2014-10-10			
Ämne: Diabetes typ 2 Livsstilsintervention (A26a)			
Sökning gjord av: Natalia Berg/Christian Linders/Edith Orem			
På uppdrag av: Elin Linnarsson/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	FT/TI, AB, KW	diabetes type 2 and (obesity or overweight or obese or body mass index or bmi) and (physical activit* or motor activity or exercis*) and (calorie restrict* or calorie reduction or caloric reduction or weight loss diet or diet intervention or diet reduc- ing):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	303
2.		diabetes type 2 and (obesity or overweight or obese or body mass index or bmi) and (life style or intensive life style intervention* or intensive lifestyle intervention* or life style intervention*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	276
3.		1. OR 2.	481
Ekonomi			
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	24399
5.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	21377
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	1961
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	1483
8.	MeSH	OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	3653
9.	FT/TI, AB, KW	cost* or financ* or economic* or pharmacoconom* or pric* or qol or QALY or "quality adjusted*" or "willingness to pay" or "resource utilisation" or "resource utilization":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	53969
10.		14. OR 15. OR 16. OR 17. OR 18. OR 19.	57448
11.		3. AND 10.	63
12.		11. Publication Year from 2012	21: CDSR/4 DARE/0 HTA/0 EED/0 Central/17

*)

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

Cochrane Reviews

Other reviews = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Trials = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Systematisk egenmätning av blodglukos

Bedömd rad: B10

Tillstånd: Typ 2-diabetes utan insulinbehandling

Åtgärd: Systematisk egenmätning av blodglukos

Jämförelsealternativ: Inte systematisk egenmätning av blodglukos

Sammanfattande bedömning

Underlaget som belyser kostnadseffektivitet för systematisk egenmätning av blodglukos består av en litteraturgenomgång av publicerade vetenskapliga studier och en modellanalys inom ramen för Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård.

Litteraturgenomgången visade att resultaten för beräkningar av kostnadseffektivitet för systematisk egenmätning av blodglukos är föremål för osäkerhet och beror på de antaganden som görs i analysen avseende effekt på blodglukoskontroll, kostnad för teststickor samt analysens tidshorisont. Studier med kort uppföljning saknar möjligheter att belysa värdet av förebyggande åtgärder på längre sikt.

Modellanalysen som genomförts inom ramen för Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård visar att kostnaden per vunnen QALY för systematisk egenmätning som tillägg till vanlig vård i jämförelse med vanlig vård var låg till måttlig (75 000–140 000 kronor per vunnen QALY). Analysen utgick från att systematisk egenmätning av blodglukos har en positiv effekt på blodglukoskontroll motsvarande resultatet från metaanalysen som redovisas i den medicinska litteraturgenomgången. Denna visade att det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att systematisk egenmätning har en positiv effekt på blodglukoskontroll.

Arbetsmetod

Litteraturgenomgång

Socialstyrelsen har genomfört en litteratursökning i PubMed, Cochrane Library, Cinahl och PsycINFO avseende hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnader och effekter av systematisk egenmätning av blodglukos vid typ 2-diabetes med livsstilsbehandling eller peroral behandling, givet de kriterier som anges för rad B10. Sökstrategin använde samma sökord för att identifiera tillstånd och åtgärd som den medicinska litteraturgenomgången, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar.

Litteratursökningen genererade 309 referenser vid sökningen i april 2013. Baserat på granskning av titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes fem studier vara relevanta för fullständig genomgång. Vid den uppdaterade sökningen i oktober 2014 fångades ytterligare 95 referenser, men

ingen av dessa bedömdes relevanta för en fullständig genomgång utifrån granskning av titel och sammanfattning.

Modellanalys

Enligt den medicinska litteraturgenomgången finns det ett starkt vetenskapligt underlag för att systematisk egenmätning har en positiv effekt på blodglukoskontroll. Socialstyrelsens metaanalys av 10 studier redovisade en effekt på -0,28 procentenheter på HbA1c-värdet vid 6–12 månader. Eftersom det finns starkt vetenskapligt underlag för ett sådant samband genomfördes en hälsoekonomisk modellanalys för att belysa betydelsen för kostnader och patientnytta av åtgärden. I simuleringen jämfördes förväntad utveckling av diabeteskomplikationer, resursanvändning i sjukvården, samhällskostnader och patientnytta i ett tjugooårs perspektiv i två scenarier. Det första scenariot innebar systematisk egenmätning som tillägg till vanlig vård. I det andra scenariot erhöll patienterna vanlig vård utan tillägg av systematisk egenmätning. I modellen antogs att patienterna i det första scenariot uppnådde en bättre kontroll av HbA1c motsvarande 0,28 procentenheters förbättring jämfört med patienterna i det andra scenariot i enlighet med det medicinska underlaget.

För analysen användes en validerad hälsoekonomisk modell för typ 2-diabetes, ”The IHE cohort model of type 2 diabetes” [1]. Modellens design och innehåll beskrivs i bilaga 1 till den publicerade artikeln. En kortfattad finns en beskrivning av modellen samt en detaljerad redovisning av kostnader och livskvalitetsdata som modellen laddats med för simuleringar inom ramen för Socialstyrelsens nationella riktlinjer återfinns sist i det hälsoekonomiska underlaget ”Modellanalys i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetes: Design, startvärden, kostnader för resursanvändning och livskvalitetsvikter”.

Resultat

Resultat från litteraturgranskning

Granskningen av de publicerade artiklarna visar att det finns resultat från hälsoekonomiska utvärderingar med relevanta jämförelser för Socialstyrelsens nationella riktlinjer. I linje med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets anvisningar, riktlinjer för hälsoekonomiska bedömningar inkluderades modellstudier där effektmåttet som rapporterades var kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Fyra modellstudier och en så kallad piggy-backstudie till en klinisk prövning granskades närmare. Tabell 1 sammanfattar metod och resultat från de granskade artiklarna.

Tabell 1. Översikt över granskade studier

Författare, år Referens	Frågeställning, studiedesign	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Simon m.fl. 2008 [2] Storbritannien	<p>Bedöma kostnadseffektiviteten i egenkontroll med eller utan kompletterande träning att använda mätresultaten i egenvården</p> <p>Tre alternativ: (a) Standardiserad vanlig vård (b) Mindre intensiv egenkontroll (c) Mer intensiv egenkontroll</p> <p>Piggyback-studie på DiGEM-studien 453 personer med typ 2-diabetes som ej behandlas med insulin</p> <p>12 månader + retrospektiv information 12 månader före studiestart Hälso- och sjukvårdsfinansier</p>	<p>Brittiska pund, GBP. Direkta kostnader inklusive teststickor, besök i primär- och sjukhusvården</p>	<p>QALY mätt med EQ-5D (b) vs (a) -0,008 (c) vs (a) -0,0364</p>	<p>Både mindre (b) och mer (c) intensiv egenkontroll är likvärdig eller medför försämrad livskvalitet jämfört med vanlig vård (a).</p> <p>Kostnaden för (b) och (c) är högre än för (a).</p> <p>Den inkrementella kostnaden per vunnen QALY I studiens tidperspektiv har vanlig vård (a) en lägre kostnad och ger större patientnytta (dominant strategi) jämfört med mindre intensiv egenkontroll (b) och mer intensiv egenkontroll (c).</p>	<p>Studien är relevant för svenska förhållanden och använder data från Storbritannien.</p> <p>Finansiering från NHS.</p>
Tunis m.fl. 2008 [3] USA	<p>Beräkna kostnadseffektivitet för tre alternativ för egenkontroll av blodglukos (antagen förändring i HbA1c)</p> <p>(a) Egenkontroll med en teststicka per dag (-0,32 procentenheter) vs (b) Egenkontroll med tre teststickor per dag (-1,02 procentenheter)</p>	<p>Amerikanska dollar, USD Direkta kostnader för behandling och komplikationer</p> <p>Kostnader 808 USD (a) vs (c) 2 161 USD (b) vs (c)</p>	<p>Vunna levnadsår: 0,205 (a) vs (c) 0,647 (b) vs (c)</p> <p>QALY-värden hämtade från UKPDS och publice-rade studier 0,103 (a) vs (c) 0,327 (b) vs (c)</p>	<p>Egenkontroll med en teststicka per dag (a) respektive tre teststickor per dag (b) har positiv effekt på levnadsår och kvalitetsjusterade levnadsår jämfört med ingen egenkontroll (c) samt högre kostnader.</p> <p>Inkrementell kostnads-effektkvot kostnad per</p>	<p>Studiens relevans för svenska förhållanden begränsad p.g.a. att analysen utgår från ett amerikanskt sjukvårdssystem och amerikanska priser.</p> <p>Antagandet om en sänkning av HbA1c motsvarande en hel procentenhet vid egenkontroll</p>

Författare, år Referens	Land	Frågeställning, studiedesign	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
		vs (c) Ingen egenkontroll (+0,13 procentenheter) Modellstudie (CORE-modellen)			vunnen QALY: 7 856 USD (a) vs (c) 6 601 USD (b) vs (c).	med tre teststickor saknar stöd i litteraturen. Känslighetsanalyser visade att resultaten påverkades av antaganden om tidshorisont. Finansierad av LifeScan inom Johnson & Johnson.
		40 år Diskontering 3 % Hälso- och sjukvårdsperspektiv				
Palmer m.fl. 2006 [4] Storbritannien		Jämförelse av: (a) Egenkontroll med tre teststickor per dag (b) Ingen egenkontroll under antagandet att sänkningen på kort sikt i HbA1c som identifierats i kliniska studier omsätts i långsiktiga vinster såsom minskade diabeteskomplikationer Modellstudie (CORE-modellen)	Brittiska pund, GBP Direkta diabetes specifika sjukvårdskostnader	QALY hämtade från UKPDS och andra publicerade studier Kost och motion (a) 6,3 (b) 6,2 Orala antidiabetikum (a) 6,2 (b) 5,9 Insulin (a) 5,3 (b) 5,0	Egenkontroll med tre teststickor per dag ger fler kvalitetsjusterade levnadsår och högre kostnader för samtliga behandlingskohorter. Kostnad per QALY: Kost och motion 15 515 GBP (a) vs (b) Orala antidiabetikum 4 508 GBP (a) vs (b) Insulin 4 593 GBP (a) vs (b).	Acceptabel kvalitet. Studien är relevant för svenska förhållanden och använder data från Storbritannien. Känslighetsanalyser visar att särskilt resultaten för kost- och motionskohorten påverkades om andra antaganden om tidshorisont, bestående effekt på HbA1c samt obehag av egenkontroll motsvarande den för insulininjektioner. Finansierad av LifeScan inom Johnson & Johnson.
		Tre simulerade typ 2-diabeteskohorter definierade av behandling (antagen minskning i HbA1c): 1) Kost och motion (0,3 procentenheter) 2) Orala antidiabetikum (0,4 procentenheter) 3) Insulin (0,6 procentenheter) Diskontering 3,5% samt känslig-				

Författare, år Referens Land	Frågeställning, studiedesign	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
CADTH 2009 [5] Kanada	<p>hetsanalys Livstidsperspektiv Hälsa- och sjukvårdsfinansiering</p> <p>Jämförelse av: (a) Ingen egenkontroll (b) Egenkontroll med 1,29 stickor per dag (HbA1c -0,25 procentenheter) (c) Egenkontroll för insulin behandlade patienter med fyra olika frekvenser av egenkontroll i veckan</p> <p>Modellstudie (UKPDS Outcome Model)</p> <p>Underlaget för populationen baserad på systematisk litteraturliturgengång</p> <p>40 år samt känslighetsanalys med kortare tidshorisont Diskontering 5 % samt känslighetsanalys med 0 % och 3 %. Hälsa- och sjukvårdsperspektiv</p>	Kanadensiska dollar, CAD, Direkta kostnader för den offentligt finansierade hälsa- och sjukvården	<p>QALY-värden med Euro-Qol EQ-5D.</p> <p>Vunna QALY vid egenkontroll för (b) vs (a): 0,02385</p> <p>Absolut riskreduktion mellan 0,08 % till 0,40 % för diabetesrelaterade komplikationer</p>	<p>Inkrementell kostnad per QALY. Egenkontroll med 1,29 stickor per dag leder till marginell vinst av QALY och till högre kostnader:</p> <p>Kostnad per vunnen QALY 113 643 CAD (b) vs (a) vid diskontering 5 %</p> <p>Vid 0 % diskontering blev kostnaden: 90 225 CAD (b) vs (a).</p> <p>Kostnad per vunnen QALY vid insulinbehandlade med egenkontroll 4 gånger/vecka 36 084 CAD 7 gånger/vecka 69 388 CAD 14 gånger/vecka 146 722 CAD 21 gånger/vecka 224 169 CAD</p>	<p>Studien är relevant för svenska förhållanden och använder data från Kanada.</p> <p>Känslighetsanalyser att ändrade priser på teststickor påverkar resultaten.</p> <p>Finansierad av Health Canada.</p>
Cameron 2010 [6] Kanada	<p>Jämförelse av: (a) Ingen egenkontroll (b) Egenkontroll med 1,29 stickor</p>	Kanadensiska dollar, CAD Direkta kostnader för slutenvård, öppenvård,	QALY mätt med EuroQol EQ-5D	Inkrementell kostnad per QALY.	<p>Acceptabel kvalitet.</p> <p>Studien är relevant för</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, studiedesign	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
	per dag Modellstudie (UKPDS-Outcome Model) Underlaget för populationen baserad på systematisk litteraturgenomgång 40 år Diskontering 5% samt känslighetsanalys Kanadensiska staten	akutmottagningsbesök, receptbelagda läkemedel, vård i hemmet för hantering av diabetesrelaterade komplikationer som ingick i modellen	Vunna QALY vid egenkontroll för (b) vs (a) 0,024	Egenkontroll med 1,29 stickor per dag leder till marginell vinst av QALY och till högre kostnader. Kostnad per vunnen QALY: 113 643 CAD (b) vs (a).	svenska förhållanden och använder data från Kanada. Känslighetsanalyser att ändrade priser på teststickor påverkar resultaten. Finansierad av CADTH, som är en icke-vinstdrivande organisation med nationell och regional finansiering.

Metod i granskade artiklar

Simon m.fl. [2] analyserade kostnader och patientnytta mätt med livskvalitetsinstrumentet EQ-5D för sammanlagt 453 personer med typ 2-diabetes med HbA1c på minst 6,2 procent. Studiens tre grupper mätte blodglukosvärden med olika frekvens. Kostnadseffektiviteten beräknades utifrån skillnader i rapporterad livskvalitet före och efter studien samt direkta kostnader för grupperna. På grund av studiens tidshorisont (1 år) diskonterades inte resultaten. Mediandurationen för typ 2-diabetes var vid studiestart 3 år.

Palmer och medarbetare använde CORE-modellen [4]. Man skapade tre hypotetiska grupper, som definierades efter typ av diabetesbehandling (bara diet och fysisk aktivitet, peroral behandling samt insulinbehandling). Författarna antog att de tre studiegrupperna använde 1, 2 respektive 3 teststickor per dag.

Tunis och Minshall använde CORE-modellen [3]. De tre studiegrupperna antogs använda teststickor max 0,5 gånger per dag, mellan 0,51–1,00 gånger per dag, samt 2,51–3,00 teststickor per dag. Medelvärden för karaktäristiska hämtades från publicerade studier och surveydata. Vid modellstart antogs personerna haft diabetes i 12 år.

Rapporten från CADTH [5] och den publicerade studien Cameron m.fl. [6] bygger på samma analyser från den icke-vinstdrivande organisationen CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) som finansieras av nationella och regionala myndigheter i Kanada. Kostnadseffektanalysen använde UKPDS Outcomes Model. Författarna jämförde systematisk egenkontroll med 9 teststickor per vecka (1,29 per dag) med ingen systematisk egenkontroll för personer med icke-insulinbehandlad diabetes i Kanada i ett 40-årigt tidsperspektiv med 5 procent diskonteringsränta. Den genomsnittliga diabetesdurationen antogs vid modellstart vara 4,6 år. Risken att utveckla diabetesrelaterade komplikationer baseras på data UKPDS. Vid modellstart antas att kohorten inte har någon historik av diabetesrelaterade komplikationer. Studien omfattar känslighetsanalyser av kortare tidshorisont för modellanalysen (1, 5, 10, 15 och 25 år) och diskontering 0 respektive 3 procent.

De granskade studierna skiljer sig åt avseende tidshorisont (inom klinisk prövning respektive modellanalyser med livstidsperspektiv) och egenskaper för den analyserade patientgruppen exempelvis diabetesduration och förekomst av komplikationer. Studiernas val av diskonteringsränta speglar riktlinjer i respektive land. Hälsoekonomiska analyser ska enligt TLV:s riktlinjer använda 3 procent diskonteringsränta [7]. Modellstudierna i tabell 1 använde 3, 3,5 samt 5 procent diskonteringsränta. En högre diskonteringsränta innebär att framtida effekter och kostnader har relativt sett mindre betydelse i analysen jämfört med årets effekter och kostnader. En hög diskonteringsränta tenderar att värdera förebyggande behandling lågt.

Förändring av HbA1c i granskade artiklar

Analysen av Simon och medförfattare [2] utgick från en före-efter analys (12 månader) av HbA1c i en klinisk prövning där resultaten visade en icke-signifikant sänkning av HbA1c (-0,14 procentenheter vid mindre intensiv glukoskontroll och -0,17 procentenheter för mer intensiva glukoskontroll jämfört med kontrollgruppen vanlig vård).

De fyra modellbaserade studierna baserade sina antaganden på publicerade studier. Samtliga modellstudier antog större effekter på HbA1c än Simon och

medförfattare. Palmer och medförfattare antog att systematisk blodglukosmätning innebär att HbA1c är 0,3 procentenheter lägre för personer som bara behandlas med diet och fysisk aktivitet, 0,4 procentenheter lägre för peroral behandling samt 0,6 procentenheter lägre vid insulinbehandling jämfört med kontrollgruppen [4].

Tunis och medförfattare utgick från en treårig observationsstudie där personer som använde mer teststickor hade lägre HbA1c. Med utgångspunkt från detta använde man antagandet att HbA1c är 0,32; 0,77 respektive 1,02 procentenheter lägre då patienterna använder 1; 2 respektive 3 teststickor per dag [3].

CADTH-rapporten [5] samt Cameron och medförfattare [6] använde antagandet att HbA1c är 0,25 procentenheter lägre vid systematisk egenmätning för personer med peroral behandling.

Kostnader i granskade artiklar

Simon och medförfattare presenterade direkta sjukvårdskostnader 12 månader före och efter behandlingen genom medelvärden baserade på enkäter och patienters anteckningar [2]. Man härledde kostnaderna från brittiska avdelningen för hälsostatistik och brittiska publicerade studier.

Tunis och Minshall redovisade kostnaden för teststicka och lansett som användes i deras beräkningar 0,74 + 0,12 USD (motsvarande 6,20 SEK år 2006) [3]. De räknade också med en engångskostnad för en kort engångsutbildning 108,8 USD (motsvarande 785 SEK år 2006) [3]. Kostnaderna för egenmätning baserades på Medicare-kostnader och övriga diabetesrelaterade kostnader baserades på publicerade studier.

Palmer och medförfattare använde NHS-baserade kostnader (behandling av diabetes; öppenvård, utbildning och medicin) [4]. Vissa konservativa antaganden som inte är till fördel för systematisk egenkontroll användes. Endast direkta kostnader användes.

CADTH-rapporten och Cameron använde priset 0,73 CAD per teststicka (motsvarande 4,60 SEK år 2008) samt en hanteringskostnad på 7 CAD per 100 teststickor (motsvarande 44 SEK år 2008) [5, 6]. Kostnader i studierna baserades på uppgifter från Ontarios hälsovårdsdepartement.

Samtliga studier redovisade kostnader på ett acceptabelt vis men komplexiteten i kostnadsberäkningarna är stor för modellanalyser inom diabetes och informationen i artiklarna kan inte rakt av översättas till svenska förhållanden.

Resultat i granskade artiklar

Simons och medförfattares resultat för kostnadseffektivitet bygger på den kliniska prövningens före och efter resultat för patientnytta där man fann att även om HbA1c minskade något så rapporterade patienterna i genomsnitt lägre livskvalitet efter ett år för grupperna med systematisk egenkontroll [2]. Man fann att kostnaderna var högre för systematisk egenkontroll (92 GBP, omkring 1 300 SEK, för den mindre intensiva gruppen och 84 GBP, omkring 1 200 SEK, för den mer intensiva gruppen). Med ett kort tidsperspektiv (1 år) var kostnaderna högre och patientnyttan lägre för systematisk egenmätning av blodglukos.

Tunis och medarbetare fann att systematisk egenkontroll med en teststicka per dag kostade 7 856 USD (omkring 56 000 SEK år 2006) per vunnen QALY [3]. Kostnaden per vunnen QALY var lägre vid tre teststickor per dag (6 601 USD motsvarande omkring 47 500 SEK år 2006) vilket förklarades av en större

förväntad patientnytta i ett livstidsperspektiv till följd av färre och senare diabeteskomplikationer.

Palmer och medarbetare fann att systematisk egenkontroll innebar en kostnad per vunnen QALY motsvarande 4 509 GBP (omkring 59 000 SEK år 2004), 4 593 GBP (omkring 48 000 SEK år 2004) respektive 15 515 GBP (omkring 203 000 SEK år 2004) för personer med typ 2-diabetes med peroral behandling, insulin respektive bara diet och fysisk aktivitet [4]. När analysens tidshorisont begränsades till 10 år i känslighetsanalysen så var inte systematisk egenkontroll kostnadseffektiv enligt författarna då den inkrementella kostnadseffektkvoten översteg 30 000 GBP (omkring 390 000 SEK år 2004).

Cameron och medförfattare [6] presenterade en vinst på 0,024 QALY till en kostnad av 2 711 CAD (omkring 17 200 SEK år 2008) alltså en kostnad på 113 643 CAD (omkring 720 000 SEK år 2008) per vunnen QALY i fallet där man jämför 1,29 teststickor per dag mot ingen SMBG. Känslighetsanalyserna prövade lägre pris på teststickor (0,40 CAD per sticka, motsvarande omkring 2,60 SEK år 2008) och ICER sjönk till 63 892 CAD (omkring 415 000 SEK år 2008) per vunnen QALY. Man testade också betydelsen av färre teststickor per vecka. Vid 0,29 teststickor per dag var kostnaden 19 571 CAD (omkring 125 000 SEK år 2008) per vunnen QALY.

CADTH-rapporten redovisade fler känslighetsanalyser, bland annat lägre diskonteringsränta (3 procent) och kortare tidshorisont (10 år) och kostnaden per vunnen QALY blev då omkring 600 000 SEK respektive 1 100 000 SEK per vunnen QALY [5].

Slutsats från litteraturgenomgången

Litteraturgenomgången visar att resultat för beräkningar av kostnadseffektivitet för systematisk egenmätning av blodglukos är osäker och beror på de antaganden som görs i analysen avseende pris på teststickor, hur ofta personerna testar och vilken effekt systematisk egenmätning förväntas ha på HbA1c och livskvalitet. Resultaten är också känsliga för val av tidshorisont. Ingen av studierna avsåg svenska förhållanden.

Resultat från modellanalysen

Antaganden för analysen

I modellen antas att alla patienter initialt behandlas med metformin. Då en viss nivå på HbA1c uppnås består behandlingen av metformin plus sulfonureid (SU). Då ytterligare en höjning i nivå på HbA1c uppnås består behandlingen av metformin plus SU och insulin (se den tekniska rapporten för en mer utförlig redovisning). Antaganden om effekt av systematisk egenmätning som tillägg till vanlig vård i jämförelse med vanlig är baserade på den medicinska litteraturgenomgången. Två strategier, vilka motsvarar insatsen som beskrivs på åtgärdsraden, jämfördes i analysen:

- Det första scenariot innefattar systematisk egenmätning som tillägg till vanlig vård och patienterna uppnådde en sänkning av HbA1c med 2,8 mmol/mol.
- I det andra scenariot erhöll patienterna vanlig vård och uppnådde inte förbättrad glukoskontroll.

Sänkningen av HbA1c för patienter med systematisk egenmätning innebär att det tar längre tid för dessa att uppnå den nivå i HbA1c som medför behandling med insulin. De kostnader som användes i analysen bygger på antaganden om antal teststickor som används vid systematisk egenmätning. Vid enbart vanlig vård antas att inga teststickor används innan dess att patienterna börjar med insulinbehandling i modellanalyserna. I enlighet med studierna som redovisas i den medicinska litteraturgenomgången och SBU:s tidigare rapport, antas att 7 teststickor per vecka används vid systematisk egenmätning innan dess att patienterna påbörjar insulinbehandling. Kostnaden per teststicka med lansett uppgår till 3,81 kronor baserat på ett genomsnitt enligt TLV:s prisdatabas. Efter det att insulinbehandling har påbörjats finns det inga skillnader mellan patienterna i de båda scenarierna varken avseende kostnader eller QALY. Skillnaden i kostnader mellan de båda scenarierna sammantaget blir:

- Systematisk egenmätning som tillägg till vanlig vård: En kostnad för teststickor motsvarande 1 387 (3,81 x 7 x 52) kronor per år fram till dess att insulinbehandling initieras.
- Vanlig vård: Ingen kostnad för teststickor fram till dess att insulinbehandling initieras.

Eftersom den förväntade överlevnaden skiljer sig åt mellan män och kvinnor och mellan rökare och icke rökare gjordes separata analyser med hänsyn till dessa parametrar. Fyra grupper av individer analyserades således:

- kvinnor, icke rökare
- kvinnor, rökare
- män, icke rökare
- män, rökare.

Resultat

Alla resultat avser skillnader i kostnader och QALY i ett tjugooårs perspektiv diskonterat med 3 procent diskonteringsränta [8]. Eftersom separata analyser gjordes med hänsyn till fyra olika grupper av individer genomfördes totalt fyra simuleringar med modellen. Kostnaden per QALY för systematisk egenmätning som tillägg till vanlig vård i jämförelse med vanlig vård i dessa fyra grupper blev:

- 76 324 kronor (0,06 QALY / 4 796 kronor) för kvinnor, icke rökare
- 132 079 kronor (0,05 QALY / 6 188) för kvinnor, rökare
- 78 210 kronor (0,06 QALY / 4 789 kronor) för män, icke rökare
- 138 787 kronor (0,04 QALY / 6 159 kronor) för män, rökare.

Analyserna visar att systematisk egenmätning som tillägg till vanlig vård i jämförelse med vanlig vård genererar en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY. Detta kan betraktas som konservativa beräkningar då vi i analysen antar att de patienter som får vanlig vård utan systematisk egenmätning inte har någon kostnad alls för teststickor fram till dess att behandling med insulin initieras. Den diskonterade positiva effekten på hälsorelaterad livskvalitet varierade mellan 0,04 och 0,08 QALY i tjugooårs perspektivet.

Slutsatser från modellanalysen

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att systematisk egenmätning som tillägg till vanlig vård leder till en bättre blodsockerkontroll än vanlig vård enligt Socialstyrelsens genomgång av den medicinska litteraturen och en metaanalys drog slutsatsen att sänkningen motsvarade 0,28 procentenheter lägre HbA1c. Detta resultat användes i en hälsoekonomisk modell för att analysera kostnadseffektiviteten av systematisk egenmätning av blodglukos. Analyserna visar att systematisk egenmätning som tillägg till vanlig vård i jämförelse med vanlig vård genererar en låg (< 100 000 kronor per vunnen QALY) till måttlig (100 000–500 000 kronor per QALY) kostnad per vunnen QALY. Den skattade kostnadseffektivkvoten varierar något för män och kvinnor respektive rökare och icke-rökare till följd av skillnader i risk för diabeteskomplikationer och överlevnad. I analysen gjordes det konservativa antagandet att de patienter som får vanlig vård utan systematisk egenmätning inte har någon kostnad alls för teststickor fram tills den tidpunkten då behandling med insulin initieras. Det innebär att kostnaderna i jämförelsealternativet kan vara underskattade.

Slutsats

Litteraturgenomgången visar att resultat för beräkningar av kostnadseffektivitet för systematisk egenmätning av blodglukos är osäker och beror på de antaganden som görs i analysen avseende pris på teststickor, hur ofta personerna testar och vilken effekt systematisk egenmätning förväntas ha på HbA1c och livskvalitet. Resultaten är också känsliga för val av tidshorisont. Ingen av studierna avsåg svenska förhållanden.

Den medicinska litteraturgenomgången visade att det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att systematisk egenmätning har en positiv effekt på blodglukoskontroll. Detta samband användes i en hälsoekonomisk modellanalys för att belysa betydelsen för kostnader och patientnytta av åtgärden med svenska priser och kostnader för diabeteskomplikationer. Modellanalysen visar att systematisk egenmätning som tillägg till vanlig vård i jämförelse med vanlig vård genererar en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY (75 000–140 000 kronor per vunnen QALY).

Analysen hade ett tjugoförårigt tidsperspektiv för att kunna belysa eventuella värden av att fördröja progression av HbA1c och därmed förenade risker för diabeteskomplikationer som kan utvecklas efter 10–15 år. Modellanalysen baserades på kostnader för systematisk egenmätning en gång per dag i enlighet med nivån i de kliniska prövningar som ingick i Socialstyrelsens metaanalys. I modellen antogs effekten kvarstå så länge personen inte behandlades med insulin.

Referenser

1. Lundqvist, A, Steen Carlsson, K, Johansen, P, Andersson, E, Willis, M. Validation of the IHE Cohort Model of Type 2 Diabetes and the impact of choice of macrovascular risk equations. *PloS one*. 2014; 9(10):e110235.
2. Simon, J, Gray, A, Clarke, P, Wade, A, Neil, A, Farmer, A, et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ*. 2008; 336(7654):1177-80.
3. Tunis, SL, Minshall, ME. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: cost-effectiveness in the united states. *Am J Manag Care*. 2008; 14(3):131-40.

4. 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; 20 Suppl 1:S5-26.
5. Canadian Agency for, D, Technologies in, H. Cost-effectiveness of blood glucose test strips in the management of adult patients with diabetes mellitus. *CADTH technology overviews.* 2010; 1(2):e0102.
6. Cameron, C, Coyle, D, Ur, E, Klarenbach, S. Cost-effectiveness of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed without insulin. *CMAJ.* 2010; 182(1):28-34.
7. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:LFNAR 2003:2
8. Bank Of Canada. 10-year converter. Hämtad 15-11-2013 från <http://www.bankofcanada.ca/rates/exchange/10-year-converter/> 2013.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-04-18 Uppdaterad 2014-10-10			
Ämne: NR Diabetes			
Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling (inkl. kost) eller peroral behandling - Systematisk egenmätning av blodglukos (rad B10) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Karin Wikblad			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	"Diabetes Mellitus"[Mesh]	(288489) 314125
2.	FT	diabetes[tiab] OR diabetic[tiab]	(364186) 415681
3.		1. OR 2.	(419670) 474183
4.	MeSH	"Blood Glucose Self-Monitoring"[Mesh]	(3783) 4284
5.	FT	(self monitor*[tiab] AND glucose[tiab]) OR SMBG[tiab]	(1745) 2027
6.		4. OR 5.	(4634) 5291
7.		3. AND 6.	(4093) 4695
8.		7. AND Filters: Publication date from 2008/01/01 7. AND	(1429) 708
Ekonomi			
9.	MeSH	"Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	(698706) 752472
10.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmaco-	(461899) 527996

		economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab]	
11.		9. OR 10.	(989693) 1095221
12.		8. AND 11.	(223) 94

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

PT = publication type

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2013-04-18 Uppdaterad 2014-10-10			
Ämne: NR Diabetes			
Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling (inkl. kost) eller peroral behandling - Systematisk egenmätning av blodglukos (rad B10) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Karin Wikblad			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	(13841) 16467
2.	FT/TI, AB	diabetes or diabetic:ti or diabetes or diabetic:ab (Word variations have been searched)	(22757) 29813
3.		1. OR 2.	(23965) 31245
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Blood Glucose Self-Monitoring] explode all trees	(394) 484
5.	FT/TI, AB	"self monitor*" and glucose:ti or "self monitor*" and glucose:ab (Word variations have been searched)	(300) 394
6.	FT/TI, AB	SMBG:ti or SMBG:ab (Word variations have been searched)	(96) 132
7.		4. OR 5. OR 6.	(543) 693
8.		3. AND 7.	(527) 673
9.		8. from 2008 8. Publication Year from 2012	(191) 126
Ekonomi			
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	(20456) 24399
11.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	(18266) 21377
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	(1521) 1961

13.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	(1209) 1483
14.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	(2830) 3653
15.	FT/TI, AB, KW	cost or costs or "cost-effectiv*" or financial* or economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing or qol or QALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched) cost* or financ* or economic* or pharmacoeconom* or pric* or qol or QALY or "quality adjusted*" or "willingness to pay" or "resource utilisation" or "resource utilization":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(38895) 53975
16.		10. OR 11. OR 12. OR 13. OR 14. OR 15.	(41979) 57454
17.		9. AND 16.	(35:) (CDSR/2) (DARE/0) (HTA/4) (EED/11) (Central/18) 17: CDSR/3 DARE/0 HTA/1 EED/4 Central/9

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

FT/TI, AB = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel och abstract

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cinahl Databasleverantör: Ebsco Datum: 2013-04-18 Uppdaterad 2014-10-10			
Ämne: NR Diabetes			
Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling (inkl. kost) eller peroral behandling - Systematisk egenmätning av blodglukos (rad B10) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Karin Wikblad			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)

10-10			
Ämne: NR Diabetes			
Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling (inkl. kost) eller peroral behandling - Systematisk egenmätning av blodglukos (rad B10) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Karin Wikblad			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	DE	DE "Diabetes Mellitus"	(3,322) 3,852
2.	FT/TI, AB	TI (diabetes OR diabetic) OR AB (diabetes OR diabetic)	(16,374) 19,921
3.		1. OR 2.	(16,374) 19,985
4.	DE	DE "Blood Sugar" AND DE "Self Monitoring"	(47) 50
5.	FT/TI, AB	TI ("self monitor*" AND glucose) OR AB ("self monitor*" AND glucose)	(125) 138
6.	FT/TI, AB	TI SMBG OR AB SMBG	(38) 47
7.		4. OR 5. OR 6.	(138) 152
8.		3. AND 7.	(132) 147
9.		8. AND Limiters - Publication Year from: 2008- 8. AND Limiters - Publication Year: 2012-	(60) 21
Ekonomi			
10.	DE	DE "Economics" OR DE "Behavioral Economics" OR DE "Evolutionary Economics" OR DE "Health Care Economics" OR DE "Neuroeconomics" OR DE "Pharmacoeconomics" OR DE "Markov Chains" OR DE "Computer Simulation" OR DE "Artificial Neural Networks" OR DE "Virtual Reality"	(23,959) 28,308
11.	FT/TI, AB	TI (cost OR costs OR "cost-effectiv*" OR financial* OR economic* OR pharmacoeconomic* OR price* OR pricing OR qol OR QALY) OR AB (cost OR costs OR "cost-effectiv*" OR financial* OR economic* OR pharmacoeconomic* OR price* OR pricing OR qol OR QALY) TI (cost* OR financ* OR economic* OR pharmacoeconom* OR pric* OR qol OR QALY OR "quality adjusted*" OR "willingness to pay" OR "resource utilisation" OR "resource utilization") OR AB (cost* OR financ* OR economic* OR pharmacoeconom* OR pric* OR qol OR QALY OR "quality adjusted*" OR "willingness to pay" OR "resource utilisation" OR "resource utilization")	(150,094) 184,264
12.		10. OR 11.	(160,270) 196,158
13.		9. AND 12.	(6) 2

*)

DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen)
FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract
**))
De fetmarkerade referenserna finns nedsparde

Monoterapi vid typ 2-diabetes

Bedömda rader: B15, B17–B20, B57, B66

Tillstånd: Typ 2-diabetes med livsstilsbehandling och otillräcklig glukoskontroll

Åtgärd: Metformin i monoterapi (rad B15), Sulfonureider (SU) i monoterapi (rad B17), Repaglinid i monoterapi (rad B18), Akarbos i monoterapi (rad B19), Pioglitazon i monoterapi (rad B20), SGLT-2-hämmare i monoterapi (rad B57), DPP-4-hämmare i monoterapi (rad B66)

Jämförelsealternativ: Annan monoterapi

Sammanfattande bedömning

Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektivitet för metformin, sulfonureider, repaglinid, akarbos, pioglitazon, DPP4-hämmare och dapagliflozin som monoterapi jämfört med annan monoterapi.

Vid litteraturgenomgången återfanns inga hälsoekonomiska analyser av perorala läkemedel som monoterapi i jämförelse med annan monoterapi. TLV:s underlag innehåller ingen redovisning av kostnadseffektivitet för läkemedlen i monoterapi.

Arbetsmetod

Socialstyrelsen har genomfört en litteratursökning i PubMed samt Cochrane Library avseende hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnader och effekter av glukossänkande läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes. En gemensam sökning gjordes för läkemedelsbehandling i monoterapi och kombinationsbehandling. Sökstrategin använde samma sökord för att identifiera tillstånd och åtgärd som den medicinska litteraturgenomgången, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar. Litteratursökningen genererade 761 referenser. Baserat på granskning av titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes ingen studie vara relevant för fullständig genomgång. Den uppdaterade sökningen i oktober 2014 gav ytterligare 132 referenser, men ingen av dessa bedömdes relevant för vidare granskning.

I underlaget ingår också gällande beslutsunderlag från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV [1]. Dessa underlag i sin helhet kan begäras ut från TLV eller Socialstyrelsen.

Resultat

Kostnad per QALY i TLV:s beslutsunderlag

Socialstyrelsen inkluderar också Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets, TLV:s, promemorior (PM) som ligger till grund för verkets beslut om

produkten ska ingå i läkemedelsförmånen. I dessa underlag sammanställer TLV kunskapsläget avseende behandlingseffekt baserat på kliniska prövningar samt redogör för metod för och resultat från kostnadseffektsberäkningar som inkommit från företagen i deras ansökningar samt TLV:s hälsoekonomiska bedömning. Nedan presenteras slutsatser från följande pm:

- Repaglinid (TLV pm beslut dnr 75/2006)
- DPP-4-hämmare (sitagliptin TLV pm beslut dnr 424/2007, vildagliptin TLV pm Beslut dnr 606/2008, saxagliptin TLV pm Beslut dnr 1484/2009)
- GLP-1-analoger (exenatid (Byetta) TLV pm beslut dnr 102/2007, liraglutid TLV pm beslut dnr 1794/2009, exenatid (Bydureon) TLV pm beslut dnr 2913/2011)
- SGLT-2-hämmare (dapagliflozin TLV pm beslut dnr 4080/2012, canagliflozin dnr 4655/2013).

Underlagen i sin helhet kan begäras ut från TLV eller Socialstyrelsen.

Repaglinid

Repaglinid är indicerat både som tilläggsbehandling och som monoterapi. TLV:s pm för repaglinid anger att det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för repaglinid som monoterapi [2].

DPP-4-hämmare

Vid tiden för TLV:s pm för sitagliptin [3], vildagliptin [4] och saxagliptin [5] var dessa läkemedel indicerade som tilläggsbehandling till metformin eller annan peroral behandling. Den hälsoekonomiska genomgången i dokumenten omfattade inte en belysning av kostnadseffektivitet för DPP-4-hämmare som monoterapi.

GLP-1-analoger

Exenatid och liraglutid är indicerade som tilläggsbehandling till annan blodglukossänkande behandling (utom insulin). TLV:s pm för exenatid [6, 7] och liraglutid [8] omfattade inte en belysning av kostnadseffektivitet för GLP-1-analoger som monoterapi.

SGLT-2-hämmare

SGLT-2-hämmarna dapagliflozin och canagliflozin är indicerade både som tilläggsbehandling och som monoterapi. Båda läkemedlen ingår i läkemedelsförmånen när de ges som tilläggsbehandling till metformin.

TLV:s pm för dapagliflozin [9] anger att det inte går att göra en bedömning av kostnadseffektiviteten för dapagliflozin som monoterapi och de handlingar som företaget har lämnat in belyser endast kostnadseffektivitet för dapagliflozin som tilläggsbehandling. TLV:s pm för canagliflozin [10] redogör för myndighetens bedömningar utifrån det underlag som företaget lämnat in. TLV bedömer att sulfonureider (glimepirid) är det relevanta jämförelsealternativet för canagliflozin i monoterapi. Det saknas direkt jämförande studier mellan canagliflozin och glimepirid och vid indirekta jämförelser efter 26 veckors behandling har inte canagliflozin en statistiskt bättre effekt på glukoskontrollen. TLV menar att canagliflozin inte är kostnadseffektivt för behandling i monoterapi.

Slutsatser

Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektivitet för metformin, sulfonureider, repaglinid, akarbos, pioglitazon, DPP-4-hämmare och dapagliflozin som monoterapi jämfört med annan monoterapi.

Referenser

1. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:LFNAR 2003:2
2. TLV. PM Beslut. Dnr 75/2006. 2006.
3. TLV. PM Beslut. Dnr 424/2007. 2007.
4. TLV. PM Beslut. Dnr 606/2008. 2008.
5. TLV. PM Beslut. Dnr 1484/2009. 2009.
6. TLV. PM Beslut. Dnr 102/2007. 2007.
7. TLV. PM Beslut. Dnr 2913/2011. 2011.
8. TLV. PM Beslut. Dnr 1794/2009. 2009.
9. TLV. PM Beslut. Dnr 4080/2012. 2012.
10. TLV. PM Beslut. Dnr 4655/2014. 2014.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2013-11-13 **Hälsoekonomi Uppdaterad** 2014-10-30

Ämne: Sulfonureider i monoterapi, som andrahandsval efter metformin (rad B17)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Repaglinid i monoterapi som andrahandsval efter metformin (B18)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Akarbos i monoterapi som andrahandsval efter metformin (rad B19)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Pioglitazon i monoterapi som andrahandsval efter metformin (rad B20)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Rosiglitazon i monoterapi som andrahandsval efter metformin (rad B21)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi - Metformin med tillägg av sulfonureider (rad B22)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi - Metformin med tillägg av repaglinid (B23)

Typ 2-diabetes - Metformin med tillägg av akarbos (B24)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi - Metformin med tillägg av pioglitazon (rad B25)

Typ 2-diabetes - GLP-analoger (exenatid eller liraglutid) i kombination med annan peroral terapi (B33)

Typ 2-diabetes - DPP4-hämmare i kombination med annan peroral terapi (B34)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin - Insulin i kombination med metformin (B36)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med sulfonureider - Insulin i kombination med sulfonureider (B37)

Sökning gjord av: Christian Linders & Edith Orem/Edith Orem

På uppdrag av: Claes-Göran Östenson & Per Wändell, Michael Alvarsson, Per-Eric Lins, Per Wändell, Eva Toft/Katarina Steen Carlsson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	(79324)

			85512
2.	FT	(diabetes OR diabetic) OR ("type 2" OR "type ii")	(623097) 666533
3.		1. OR 2.	(623097) 666533
4.	MeSH	"Sulfonylurea Compounds"[Mesh]	(15833) 16146
5.	FT	sulfonylurea[tiab] OR Acetohexamide[tiab] OR Dymelor[tiab] OR Dimelor[tiab] OR Carbutamide[tiab] OR Glybutamide[tiab] OR Aminophenurobutane[tiab] OR Butylcarbamide[tiab] OR Glucidoral[tiab] OR Bucarban[tiab] OR Bukarban[tiab] OR Oranil[tiab] OR Oranyl[tiab] OR Chlorpropamide[tiab] OR Diabinese[tiab] OR Glucamide[tiab] OR Gliclazide[tiab] OR Glyclazide[tiab] OR Diamicon[tiab] OR Diabrezide[tiab] OR Glipizide[tiab] OR Glypidizine[tiab] OR Glidiazinamide[tiab] OR Glydiazinamide[tiab] OR Minidiab[tiab] OR Glucotrol[tiab] OR Ozidia[tiab] OR Glyburide[tiab] OR Glybenclamide[tiab] OR Glibenclamide[tiab] OR Diabeta[tiab] OR Euglucon 5[tiab] OR Neogluconin[tiab] OR Maninil[tiab] OR Micronase[tiab] OR Daonil[tiab] OR Euglucon N[tiab] OR Tolazamide[tiab] OR Tolinase[tiab] OR Tolbutamide[tiab] OR Artosin[tiab] OR Tolbutamid[tiab] OR Diaval[tiab] OR Dolipol[tiab] OR Rastinon[tiab] OR Orabet[tiab] OR Orinase[tiab] OR Diabetol[tiab]	(17347) 18001
6.	MeSH	"repaglinide" [Supplementary Concept]	(408) 423
7.	FT	repaglinide OR NovoNorm OR GlucoNorm OR Prandin OR Surepost	(601) 643
8.	MeSH	"Acarbose"[Mesh]	(1056) 1089
9.	FT	Acarbos* OR Glumida OR Precose OR Prandase OR Glucor OR Glucobay	(1646) 1784
10.	MeSH	"pioglitazone" [Supplementary Concept]	(2507) 2696
11.	FT	pioglitazone[tiab] OR actos[tiab]	(3278) 3603
12.	MeSH	"Metformin"[Mesh]	(6463) 7197
13.	FT	Metformin[tiab] OR dimethylguanylguanidine[tiab] OR Glucophage[tiab]	(8656) 10066
14.	MeSH	"Glucagon-Like Peptide 1/analogs and derivatives"[Mesh] OR "Glucagon-Like Peptide 1/therapeutic use"[Mesh] OR "liraglutide" [Supplementary Concept] OR "exenatide" [Supplementary Concept]	(1952) 2247
15.	FT	incretin mimetic[tiab] OR exendin[tiab] OR Exenatide[tiab] OR GLP-1 analogue*[tiab] OR glucagon like peptide-1 analogue*[tiab] OR Liraglutide[tiab] OR GLP-1 receptor analogue*[tiab] OR glucagon-like peptide analogue*[tiab]	(2264) 2701
16.	MeSH	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH] OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Pharmacological	(121911) 129534

		Action] OR Protease Inhibitors[MeSH:NoExp] OR Enzyme Inhibitors/therapeutic use[MeSH] OR "vildagliptin" [Supplementary Concept] OR "diprotin A" [Supplementary Concept] OR "Linagliptin" [Supplementary Concept] OR "alogliptin" [Supplementary Concept] OR "saxagliptin" [Supplementary Concept] OR "sulphostin" [Supplementary Concept] OR "sitagliptin" [Supplementary Concept] OR "LC15-0444" [Supplementary Concept]	
17.	FT	Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor*[tiab] OR Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor*[tiab] OR Gliptin*[tiab] OR Tradjenta[tiab] OR Galvus[tiab] OR Januvia[tiab] OR vildagliptin[tiab] OR diprotin A[tiab] OR Linagliptin[tiab] OR alogliptin[tiab] OR saxagliptin[tiab] OR sulphostin[tiab] OR sitagliptin[tiab] OR gemigliptin[tiab]	(1941) 2456
18.	MeSH	"Thiazolidinediones/therapeutic use"[Majr]	(2569) 2735
19.	FT	thiazolidinediones[tiab] OR thiazolidinedione[tiab] OR glitazones[tiab] OR glitazone[tiab] OR rosiglitazone[tiab]	(7744) 8220
20.	MeSH	"Insulin/therapeutic use"[Mesh]	(31515) 32492
21.	FT	insulin[tiab] NOT Medline[sb]	(16461) 19753
22.		4. OR 5. OR 6. OR 7. OR 8. OR 9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13. OR 14. OR 15. OR 16. OR 17. OR 18. OR 19. OR 20. OR 21.	(207272) 221791

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2013-11-13
Hälsoekonomi Uppdaterad 2014-10-30

Ämne: Sulfonureider i monoterapi, som andrahandsval efter metformin (rad B17)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Repaglinid i monoterapi som andrahandsval efter metformin (B18)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Akarbos i monoterapi som andrahandsval efter metformin (rad B19)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Pioglitazon i monoterapi som andrahandsval efter metformin (rad B20)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Rosiglitazon i monoterapi som andrahandsval efter metformin (rad B21)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi - Metformin med tillägg av sulfonureider (rad B22)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi - Metformin med tillägg av repaglinid (B23)

Typ 2-diabetes - Metformin med tillägg av akarbos (B24)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi - Metformin med tillägg av pioglitazon (rad B25)

Typ 2-diabetes - GLP-analoger (exenatid eller liraglutid) i kombination med annan peroral terapi (B33)

Typ 2-diabetes - DPP4-hämmare i kombination med annan peroral terapi (B34)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin - Insulin i kombination med metformin (B36)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med sulfonureider - Insulin i kombination med sulfonureider (B37)

Sökning gjord av: Christian Linders & Edith Orem/Edith Orem

På uppdrag av: Claes-Göran Östenson & Per Wändell, Michael Alvarsson, Per-Eric Lins, Per Wändell, Eva Toft/Katarina Steen Carlsson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	(7916) 8928
2.	FT/TI, AB, KW	diabetes or diabetic:ti,ab,kw or "type 2" or "type ii":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(28284) 34360
3.		1. OR 2.	(28284) 34360
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	(1252) 1319
5.	FT/TI, AB, KW	sulfonylurea or Acetohexamide or Dymelor or Dimelor or Carbutamide or Glybutamide or Aminophenurobutane or Butylcarbamide or Glucidoral or Bucarban or Bukarban or Oranil or Oranyl or Chlorpropamide or Diabinese or Glucamide or Gliclazide or Glyclazide or Diamicron or Diabrezide or Glipizide or Glypidizine or Glidiazinamide or Glydiazinamide or Minidiab or Glucotrol or Ozidia or Glyburide or Glybenclamide or Glibenclamide or Diabeta or "Euglucon 5" or Neogluconin or Maninil or Micronase or Daonil or "Euglucon N" or Tolazamide or Tolinase or Tolbutamide or Artosin or Tolbutamid or Diaval or Dolipol or Rastinon or Orabet or Orinase or Diabetol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(1835) 2189
6.	FT/TI, AB, KW	repaglinide or NovoNorm or GlucoNorm or Prandin or Surepost:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(135) 174
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Acarbose] explode all trees	(213) 220
8.	FT/TI, AB, KW	Acarbos* or Glumida or Precose or Prandase or Glucor or Glucobay:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(325) 383
9.	FT/TI, AB, KW	pioglitazone or actos:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(630) 835
10.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Thiazolidinediones] explode all trees and with qualifiers: [Therapeutic use - TU]	(609) 669
11.	FT/TI, AB, KW	thiazolidinediones or thiazolidinedione or glitazones or glitazone or rosiglitazone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(1287) 1529
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	(1378) 1597
13.	FT/TI, AB, KW	Metformin or dimethylguanylguanidine or Glucophage:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(1965) 2763
14.	FT/TI, AB, KW	pioglitazone or actos:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(630) 835
15.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptide 1] explode all trees and with qualifiers: [Analogues & derivatives - AA, Therapeutic use - TU]	(102) 120
16.	FT/TI, AB, KW	"incretin mimetic" or exendin or Exenatide or "GLP-1 analogue*" or "glucagon like peptide-1 analogue*" or Liraglutide or "GLP-1 receptor analogue*" or "glucagon-like peptide analogue*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(246) 396

17.	MeSH	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees	(224) 290
18.	MeSH	MeSH descriptor: [Protease Inhibitors] this term only	(5216) 5530
19.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Enzyme Inhibitors] explode all trees and with qualifiers: [Therapeutic use - TU]	(8893) 9600
20.	FT/TI, AB, KW	"Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor*" or "Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor*" or Gliptin* or Tradjenta or Galvus or Januvia or vildagliptin or "diprotin A" or Linagliptin or alogliptin or saxagliptin or sulphostin or sitagliptin or gemigliptin or "diprotin A" or "LC15-0444":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(340) 675
21.	MeSH	MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	(8073) 8628
22.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	(167682) 177546
23.		21. AND 22.	(3303) 3476
24.	FT/TI, AB	insulin:ti or insulin:ab (Word variations have been searched)	(15786) 18530
25.		4. OR 5. OR 6. OR 7. OR 8. OR 9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13. OR 14. OR 15. OR 16. OR 17. OR 18. OR 19. OR 20. OR OR 23. OR 24.	(28464) 32707
26.		3. AND 25.	(10822) 13009
Ekonomi			
27.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	(22223) 24399
28.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	(19734) 21377
29.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	(1799) 1961
30.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	(1293) 1483
31.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	(3328) 3653
32.	FT/TI	cost* or financ* or economic* or pharmaco-economic* or pric* or qol	(20109) 22535
33.	FT/TI, AB, KW	QALY or "quality adjusted*" or "quality-adjusted*" or "willingness to pay" or "resource utilisation" or "resource utilization":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(4434) 5129
34.		27. OR 28. OR 29. OR 30. OR 31. OR 32. OR 33.	(30943) 34483
35.		26. AND 34. from 2007 ² 26. AND 34. Publication Year from 2013	(194) 42: CDSR/0 DARE/0 HTA/2 EED/24 Central/16

² Tidigare sökningar gjordes innan 2007-12-01, resp. 2008-01-01

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

23.		3. AND 22. AND Filters: Publication date from 2007/12/01 ³ 3. AND 22. AND Filters: Publication date from 2013/07/01	(23248) 9388
Ekonomi			
24.	MeSH	"Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	(718673) 754350
25.	FT	cost*[ti] OR financ*[ti] OR economic*[ti] OR pharmoeconom*[ti] OR pric*[ti] OR qol[ti] OR QALY[tiab] OR quality adjusted*[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR resource utilisation[tiab] OR resource utilization[tiab]	(136235) 145034
26.		24. OR 25.	(757483) 796865
27.		23. AND 26. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	(704) 145

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[*sb*])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Söksträng:

((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR ((diabetes OR diabetic) OR ("type 2" OR "type ii"))) AND (("Sulfonylurea Compounds"[Mesh]) OR (sulfonylurea[tiab] OR Acetohexamide[tiab] OR Dymelor[tiab] OR Dimelor[tiab] OR Carbutamide[tiab] OR Glybutamide[tiab] OR Aminophenurobutane[tiab] OR Butylcarbamide[tiab] OR Glucidoral[tiab] OR Bucarban[tiab] OR Bukarban[tiab] OR Oranil[tiab] OR Oranyl[tiab] OR Chlorpropamide[tiab] OR Diabinese[tiab] OR Glucamide[tiab] OR Gliclazide[tiab] OR Glyclazide[tiab] OR Diamicon[tiab] OR Diabrezide[tiab] OR Glipizide[tiab] OR Glypidizine[tiab] OR Glidiazinamide[tiab] OR Glydiazinamide[tiab] OR Minidiab[tiab] OR Glucotrol[tiab] OR Ozidia[tiab] OR Glyburide[tiab] OR Glybenclamide[tiab] OR Glibenclamide[tiab] OR Diabeta[tiab] OR Euglucon 5[tiab] OR Neogluconin[tiab] OR Maninil[tiab] OR Micronase[tiab] OR Daonil[tiab] OR Euglucon N[tiab] OR Tolazamide[tiab] OR Tolinase[tiab] OR Tolbutamide[tiab] OR Artosin[tiab] OR Tolbutamid[tiab] OR Diaval[tiab] OR Dolipol[tiab] OR Rastinon[tiab] OR Orabet[tiab] OR Orinase[tiab] OR Diabetol[tiab]) OR ("repaglinide"[Supplementary Concept]) OR (repaglinide OR NovoNorm OR GlucoNorm OR Prandin OR Surepost) OR ("Acarbose"[Mesh]) OR (Acarbos* OR Glumida OR Precose OR Prandase OR Glucor OR Glucobay) OR ("pioglitazone"[Supplementary Concept]) OR (pioglitazone[tiab] OR actos[tiab]) OR ("Metformin"[Mesh]) OR (Metformin[tiab] OR dimethylguanylguanidine[tiab] OR Glucophage[tiab]) OR ("Glucagon-Like Peptide 1/analogues and derivatives"[Mesh]) OR "Glucagon-Like Peptide 1/therapeutic use"[Mesh] OR "liraglutide"[Supplementary Concept] OR "exenatide"[Supplementary Concept]) OR (incretin mimetic[tiab] OR exendin[tiab] OR Exenatide[tiab] OR GLP-1 analogue*[tiab] OR glucagon like peptide-1 analogue*[tiab] OR Liraglutide[tiab] OR GLP-1 receptor analogue*[tiab] OR glucagon-like peptide analogue*[tiab]) OR (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH] OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[Pharmacological Action] OR Protease Inhibitors[MeSH:noexp] OR Enzyme Inhibitors/therapeutic use[MeSH] OR "vildagliptin"[Supplementary Concept] OR "diprotin A"[Supplementary Concept] OR "Linagliptin"[Supplementary Concept] OR "alogliptin"[Supplementary Concept] OR "saxagliptin"[Supplementary Concept] OR "sulphostin"[Supplementary Concept] OR

³ Tidigare sökningar gjordes innan 2007-12-01, resp. 2008-01-01

"sitagliptin"[Supplementary Concept] OR "LC15-0444"[Supplementary Concept] OR (Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor*[tiab] OR Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor*[tiab] OR Gliptin*[tiab] OR Tradjenta[tiab] OR Galvus[tiab] OR Januvia[tiab] OR vildagliptin[tiab] OR diprotin A[tiab] OR Linagliptin[tiab] OR alogliptin[tiab] OR saxagliptin[tiab] OR sulphostin[tiab] OR sitagliptin[tiab] OR gemigliptin[tiab]) OR ("Thiazolidinediones/therapeutic use"[Majr] OR (thiazolidinediones[tiab] OR thiazolidinedione[tiab] OR glitazones[tiab] OR glitazone[tiab] OR rosiglitazone[tiab] OR ("Insulin/therapeutic use"[Mesh] OR (insulin[tiab] NOT Medline[sb]))) AND ("2007/12/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR (cost*[ti] OR financ*[ti] OR economic*[ti] OR pharmacoconom*[ti] OR pric*[ti] OR qol[ti] OR QALY[tiab] OR quality adjusted*[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR resource utilisation[tiab] OR resource utilization[tiab]))

Tilläggsbehandling till metformin eller annan peroral behandling

Bedömda rader: B22–B25, B33, B36, B58, B6

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi

Åtgärd: Sulfonureider som tillägg till metformin (rad B22), Repaglinid som tillägg till metformin (rad B23), Akarbos som tillägg till metformin (rad B24), Pioglitazon som tillägg till metformin (rad B25), GLP-1-analog som tillägg till metformin (B33), Insulin som tillägg till metformin (B36), SGLT-2-hämmare som tillägg till metformin (rad B58), DPP-4-hämmare som tillägg till metformin (rad B67)

Jämförelsealternativ: Annan tilläggsbehandling till metformin eller annan peroral behandling

Sammanfattande bedömning

Sammanlagt granskades 14 publicerade hälsoekonomiska analyser samt sju pm och beslut från TLV avseende kostnadseffektivitet för läkemedel som används som tilläggsbehandling till metformin eller annan peroral behandling.

Resultaten från genomgången visar att SU som tillägg till metformin utgör en central referenspunkt för bedömning av nyare läkemedels kostnadseffektivitet. Bland publicerade studier finns också jämförelser med insulin som tillägg till metformin.

Tilläggsbehandling med SU medför lägre kostnader för den förebyggande behandlingen, bättre biverkningsprofil och/eller effekt på utveckling av kroppsvikt samt BMI för nyare läkemedel som repaglinid, DPP-4-hämmare, GLP-1-analoger och SGLT-2-hämmare ökar patientnytta på kort och/eller lång sikt och kan minska kostnader för diabeteskomplikationer. Sammantaget pekar hälsoekonomiska modellanalyser på en måttlig kostnad per vunnen QALY för DPP-4-hämmare och GLP-1-analoger. SGLT-2-hämmare har en låg kostnad per QALY jämfört med SU och en måttlig kostnad per QALY jämfört med DPP-4-hämmare.

Arbetsmetod

Socialstyrelsen har genomfört en litteratursökning i PubMed samt Cochrane Library avseende hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnader och effekter av tilläggsbehandling vid typ 2-diabetes då patienten inte uppnår

tillräcklig glukoskontroll med metformin eller annan peroral monoterapi. Den hälsoekonomiska sökstrategin använde samma sökord för att identifiera tillstånd och åtgärd som den medicinska litteraturgenomgången, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (bilaga 1).

Litteratursökningen genererade 761 referenser. Baserat på granskning av titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 10 studier vara relevanta för fullständig genomgång [1-10]. Den uppdaterade litteratursökningen i oktober 2014 genererade ytterligare 132 referenser varav fyra bedömdes vara relevanta för fullständig genomgång [11] Ytterligare två artiklar som belyser kostnadjämförelser utifrån svenska registerdata [12, 13] och en amerikansk kostnadseffektstudie utifrån registerdata [14] kommenteras i anslutning till artikelgranskningen.

I underlaget ingår också gällande beslutsunderlag från TLV. Dessa underlag i sin helhet kan begäras ut från TLV eller Socialstyrelsen.

Resultat från granskning av artiklar och TLV:s underlag

Artikelgranskning

Granskningen av de publicerade artiklarna visar att det finns resultat från hälsoekonomiska utvärderingar med relevanta jämförelser för de tilläggsbehandlingar till metformin eller annan peroral behandling som ingår i Socialstyrelsens nationella riktlinjer. Studierna har varierande kvalitet och alla jämförelser är inte relevanta, exempelvis förekommer jämförelser mot fortsatt monoterapibehandling.

I linje med TLV:s anvisningar, riktlinjer för hälsoekonomiska bedömningar inkluderades modellstudier där effektmåttet som rapporterades var kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och där studiekontexten liknar den svenska [15]. Bland de sammanlagt 14 inkluderade studierna finns studier av kostnadseffektivitet för andra linjens läkemedelsbehandling i studiekontexter från Sverige och andra nordiska länder, Storbritannien samt Kanada. Dessa redovisas övergripande i tabell 1. Studier från USA exkluderas eftersom principer för ersättning av vårdgivare och prisbild för behandlingar inom sjukvården skiljer sig mellan Sverige och USA.

Tabell 1. Översikt över granskade studier

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Woehl m.fl. 2008 [1]	Utvärdering av kostnadseffektivitet av a) exenatid	Brittiska pund, GBP. 2007 års priser. Total diskonterad kostnad per 1 000 personer med typ 2-diabetes	QALY i modellstudien. Modell med livslång behandling a) 7 683 QALY b) 7 864 QALY	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Insulin glargin som tillägg till metformin/SU hade lägre kostnader och fler QALY jämfört med exenatid i kombination med metformin/SU.	Ej samhällsperspektiv. Priser för Storbritannien. Studien beaktade inte andra behandlingsrelaterade faktorer såsom vikt och illamående. Studien finansierades av Sanofi-Aventis UK.
Rader B22, B25, B34	b) insulin glargin båda i kombination med maximal dos av metformin eller SU Modellstudie (discrete event simulation model) Tidsperspektiv 40 år Diskontering med 3,5 % Patientdata från UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) NHS perspektiv	Modell med livslång behandling a) GBP 14 567 526 b) GBP 9 280 312 Modell med risk för hypoglykemi a) GBP 14 552 192 b) GBP 12 505 945	Modell med risk för hypoglykemi a) 7687 QALY b) 7984 QALY	Behandling med insulin glargin var en dominant strategi även i studiens känslighetsanalyser.	
Schwarz m.fl. 2008 [2]	Kostnadseffektiviteten för a) sitagliptin (DPP4-hämmare) b) SU	Euro, EUR Direkta kostnader (läkemedelskostnader, bieffekter till diabetes samt komplikationer p.g.a. diabetes) Inkrementell skillnad i kostnader a) vs b) EUR 830 Kostnad redovisas ej separat per strategi.	Inkrementell skillnad i QALY a) vs b) 0,068	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER.	Ej samhällsperspektiv.
Rader B22, B25 och B34	som tillägg till metformin för personer med HbA1c > 6,5 % i Österrike, Finland, Portugal, Skottland, Spanien och Sverige Modellstudie (Januvia Diabetes Economic Model). Data från klinisk studie (PROACTIVE studien) används för att prognostisera utfall i Sverige. Livsperspektiv Diskontering 3 % Studien innehåller även en			Sitagliptin + metformin kostar EUR 12 219 per vunnen QALY jämfört med SU+ metformin. Författarna bedömer att känslighetsanalysen visar på robusta resultat.	

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Valentine m.fl. 2007 [3] Rad B25	<p>behandlingsarm med rosiglitazon. Eftersom detta läkemedel har dragits tillbaka från marknaden redovisas ej dessa resultat här.</p> <p>Kostnadseffektivitet för pioglitazon som tilläggsbehandling till metformin/SU i en placebojämförelse</p> <p>a) pioglitazon b) placebo</p> <p>Personer med typ 2-diabetes med underliggande makrovasikulär sjukdom samt ytterligare hjärtkärlhändelser</p> <p>En "piggy back-studie" samt en modellstudie (CORE-modellen)</p> <p>35 års tidsperspektiv. Studien rapporterar även analys för studietiden 3 år.</p> <p>Diskontering med 3,5 % per år</p>	<p>Brittiska pund, GBP</p> <p>Direkta kostnader (NHS Perspektiv). 2005 års priser</p> <p>Totala direkta kostnader enligt modellstudien för behandling med pioglitazon var</p> <p>a) GBP 67 863 b) GBP 67 244.</p>	<p>QALY och ökad livslängd</p> <p>Diskonterade QALY för behandling med pioglitazon var</p> <p>a) 8,536 b) 8,384.</p>	<p>Med 35 års tidshorisont var ICER pioglitazon vs sedvanlig vård GBP 4 060 per QALY.</p> <p>Inkrementell kostnadseffektvot, ICER.</p> <p>Pioglitazon som tillägg till metformin/SU kostar GBP 4060 per vunnen QALY.</p>	<p>Ej samhällsperspektiv. Priser gäller för Storbritannien.</p> <p>Populationen i studien är begränsad till personer med underliggande hjärt-kärlsjukdom.</p> <p>Studien finansierades av Takeda Pharmaceutical Company Ltd och Eli Lilly and Company.</p>
Ahuja m.fl. 2010 [4] Rader B34, B38	<p>Utvärdering av klinisk effekt samt kostnadseffektivitet av för andra linjens behandling vid otillräcklig glukoskontroll med metformin</p> <p>Följande tilläggsbehandling inkluderas</p> <p>SU, glitazoner, meglitinider, akarbos, DPP4-hämmare, basinsulin, tvåfasinsulin.</p> <p>Litteraturgenomgång (2 743 studier varav 56 inkluderades i analyserna) för klinisk effekt</p>	<p>Direkta kostnader</p> <p>Kanadensiska dollar, CAD</p> <p>Totala kostnader livsperspektiv:</p> <p>Sulfonureider CAD 40 669</p> <p>Meglitinider CAD 42 269</p> <p>Akarbos CAD 42 797</p> <p>Glitazoner CAD46 202</p> <p>DPP-4-hämmare CAD 47 191</p> <p>Basinsulin CAD 47 348</p> <p>Tvåfasinsulin CAD 52 367</p>	<p>SU 8,7777 QALY</p> <p>Meglitinider 8,7682 QALY</p> <p>Akarbos 8,7800 QALY</p> <p>Glitazoner 8,7807 QALY</p> <p>DPP-4-hämmare 8,7795 QALY</p> <p>Basinsulin 8,7686 QALY</p> <p>Tvåfasinsulin 8,7761 QALY</p>	<p>Statistiskt signifikanta sänkningar av HbA1C, jämfört med studiestart men inga skillnader i effektstorlek mellan behandlingarna.</p> <p>Kostnadsskillnader.</p> <p>Sekvensiell jämförelse av inkrementell kostnadseffektivitet för tilläggsbehandlingar:</p> <p>SU ger fler QALY och kostar mindre än meglitinider.</p>	<p>Ej samhällsperspektiv. Kanadensiska priser.</p> <p>UKPDS Outcomes Model tar hänsyn till effekter på kostnader och patientnytta som kopplas till mikro- och makrovasikulära komplikationer men saknar modul för att beakta förekomst och konsekvenser av hypoglykemi.</p>

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
	Modellstudie (UKPDS outcomes model) med livsperspektiv (40 år). Diskontering 5 %			Akarbos kostar > CAD 900 000 per QALY jämfört med SU. Glitazoner kostar > CAD 4600 000 per vunnen QALY jämfört med akarbos. Glitazoner kostar mindre och ger fler QALY än DPP-4-hämmare, basinsulin och tvåfasinsulin.	
Ray m.fl. 2007 [5]	Kostnadseffektivitet för a) exenatid b) insulin glargin båda som tillägg till peroral behandling för typ 2-diabetes i Storbritannien.	Direkta kostnader, 2004 års priser i Storbritannien. Brittiska pund, GBP	QALY i modellstudien	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Exenatid kostar GBP 22 420 per vunnen QALY jämfört med insulin glargin.	Ej samhällsperspektiv. Pris på exenatid baserat på olika andelar av priset i USA eftersom läkemedlet ännu inte var tillgängligt i England.
Rader B33, B36, B37	Modellstudie (CORE-modellen) baserad på data från flera källor bland annat från randomiserad klinisk prövning. Tidsperspektiv 35 år Diskontering med 3,5 % Hälso- och sjukvårdsperspektiv, (NHS)	Apotekskostnader baserat på en andel av kostnader i USA Direkta kostnader för a) GBP 29 401 b) GBP 19 489	Behandling med a) 7,39 QALY b) 6,95 QALY	Känslighetsanalys där priset för exenatid antas bli lägre än det i USA. Resultaten visar att kostnad per QALY faller när priset på exenatid faller.	Studien är sponsrad av Eli Lilly.
Granström m.fl. 2011 [6] Rader B22, B34	Jämföra kostnader och effekter för två kombinationsterapier samt beräkna kostnadseffektiviteten för personer med typ 2-diabetes: (a) Saxagliptin + metformin (b) Glipizide + metformin.	Svenska kronor, SEK Endast direkta sjukvårdskostnader Livstidskostnad per patient: (a) SEK 116 211 (b) SEK 106 727	QALY baserade på EQ-5D från UKPDS Livstids QALY per patient: (a) 12,56 (b) 12,46	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Saxagliptin som tilläggsbehandling kostar SEK 91 260 per vunnen QALY jämfört med SU som tilläggsbehandling.	Relevant patientpopulation. Priser gäller för Sverige. Känslighetsanalyserna är robusta mot antaganden som används i analysen såsom; förändringar i livskvalitetens
	Modellstudie (Mount Hood 4				

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
	modeling group) Livstidsperspektiv Diskontering 3 % Hälso- och sjukvårdsperspektiv				mått, viktändringar och förekomsten av hypoglykemi. Författarna är llerade till AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb och BMS.
Davies m.fl. 2011 [7] Rader B22, B33, B34	Bedöma kostnadseffektiviteten av GLP-analoger, DPP-4-hämmare samt sulfonureider alla som tillägg till metformin för patienter med typ 2-diabetes. Fyra alternativ: (a1) liraglutid 1,2 mg (a2) liraglutid 1,8 mg (b) glimepirid (SU) 4 mg (c) sitagliptin 100 mg Modellstudie (CORE-modellen) utifrån två kliniska prövningar Livstidsperspektiv Diskontering 3,5 % Hälso- och sjukvårdsperspektiv	Brittiska pund, GBP Direkta kostnader för läkemedel och diabetesrelaterade komplikationer. Livstidskostnader: Liraglutid vs SU (a1) GBP 22 122 (a2) GBP 23 807 (b) GBP 19 119 Liraglutid vs sitagliptin (a1) GBP 21 793 (a2) GBP 23 175 (c) GBP 19 915	Livstids QALY: Liraglutid vs SU (a1) 7,76 QALY (a2) 7,73 QALY (b) 7,44 QALY Liraglutid vs sitagliptin (a1) 7,52 QALY (a2) 7,64 QALY (c) 7,34 QALY	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Kostnad per vunnen QALY för liraglutid jämfört med SU respektive sitagliptin: (a1) vs (b) GBP 9 449 (a2) vs (b) GBP 16 501 (a1) vs (c) GBP 9 851 (a1) vs (c) GBP 10 465	Hälso- och sjukvårdsperspektiv. Storbritannien. Känslighetsanalyserna visar att när längden på behandling med liraglutid varierar så förblir behandlingar på 3,5 och 8 år samtliga kostnadseffektiva vid en WTP ⁴ på 20 000 GBP per QALY. Studien finansierades av Novo Nordisk.
Valentine m.fl. 2011 [8] Rad B33	Bedöma kostnadseffektiviteten mellan olika GLP-analoger dagligen för patienter med typ 2-diabetes som misslyckats att förbättra sin status med OAD. Två alternativ: (a) Liraglutid 1,8 mg/dag	Euro, EUR Direkta kostnader såsom apotekskostnader samt komplikationskostnader Lokala kostnader: för Danmark (a) vs (b) EUR 1 364	Vunna levnadsår ⁶ : för Danmark (a) vs (b) 0,09 för Norge (a) vs (b) 0,13 för Finland (a) vs (b) 0,16 QALY-värden mätt från UKPDS 62:	Analysen visar på att liraglutid ger högre livskvalitet och färre diabeteskomplikationer jämfört med exenatid. ICER Kostnad per vunnen	Skandinavisk kontext. Känslighetsanalyserna visar att långsiktiga vinster i HbA1C är den huvudsakliga drivkraften bakom vinsterna associerade till liraglutid.

⁴ WTP= Willingness To pay, (Vad någon är beredd att betala).

⁶ De uppmätta skillnaderna är små och endast Finlands värden är statistiskt signifikant vid vanligen angivna signifikansnivåer.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektått	Resultat	Kommentar
	(b) Exanatid BID 10 µg/dag Behandlingseffekterna var skattade ifrån en 26 veckor lång klinisk studie (LEAD 6). Studien genomfördes på sex länder ⁵ där vi väljer att fokusera på resultatet ifrån Danmark, Finland och Norge. Modellstudie (CORE-modellen) 40 år Hälsa- och sjukvårdsperspektiv	för Norge (a) vs (b) EUR 1 866 för Finland (a) vs (b) EUR 1 368 Diskontering för landspecifika räntor (DK 3 %, N 4 %, F 3 %) samt känslighetsanalys	för Danmark (a) vs (b) 0,12 för Norge (a) vs (b) 0,14 för Finland (a) vs (b) 0,16 Diskontering för landspecifika räntor (DK 3 %, N 4 %, F 3 %)	QALY. (a) vs (b) EUR 11 805 för Danmark (a) vs (b) EUR 13 546 för Norge (a) vs (b) EUR 8 459 för Finland.	Studien finansierad av Novo Nordisk ⁷ .
Klarenbach m.fl. 2011 [9] Rader B22, B23, B24, B25, B34, B36	Bedöma kostnadseffektiviteten för andra linjens behandling av typ 2-diabetes i Kanada. (b)-(h) som har tillägg av metformin: (a) metformin 500 mg 4 gånger/dag (b) Glyburide (SU) 5 mg 2 gånger/dag (c) Repaglinide 2 mg 2 gånger/dag (d) Pioglitazone 30 mg 1 gång/dag (e) Sitagliptin 100 mg 1 gång/dag (f) Acarbose 100mg 3 gånger/dag	Kanadensiska dollar, CAD. Direkta kostnader Livstidskostnader: CAD 745 (b) vs (a) CAD 2 345 (c) vs (a) CAD 2 873 (d) vs (a) CAD 6 278 (e) vs (a) CAD 7 267 (f) vs (a) CAD 7 424 (g) vs (a) CAD 12 443 (h) vs (a) Diskontering 5 % samt känslighetsanalys	QALY- värden utvärderade ifrån EuroQol EQ-5D ⁹ : Vunna QALY: 0,058 (b) vs (a) 0,049 (c) vs (a) 0,061 (d) vs (a) 0,061 (e) vs (a) 0,060 (f) vs (a) 0,049 (g) vs (a) 0,057 (h) vs (a) Diskontering 5 %	Sekvensiell jämförelse av inkrementell kostnadseffektivitet Kostnad per vunnen QALY: CAD 12 757 (b) vs (a) (c) domineras av (b) CAD 39 479 (f) vs (b) CAD 4 621 828 (d) vs (f) (e) domineras av (d) (g) domineras av (d) (h) domineras av (d).	Effektdata från meta-analys. Kanadensiska priser. Känslighetsanalyserna visade att resultaten var robusta mot ändringar i estimat av klinisk effekt, prisändringar på behandling, behandlingsdos, tidsperspektiv med mera.

⁵ Övriga länder var Nederländerna, Schweiz och Österrike.

⁷ Skandinaviskt läkemedelsföretag som bland annat tillverkar liraglutide.

⁹ EQ-5D är ett mycket använt hälsoekonomiskt instrument för att mäta livskvalitet; www.euroqol.org.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Beaudet m.fl. 2011 [10] Rader B33, B48	(g) Insulin NPH 0,75U/kg/dagligen (h) NPH 30/70 1,5U/kg/dagligen Modellstudie (UKPDS Outcomes Model ⁸) Livstidsperspektiv Hälsa- och sjukvårdsperspektiv Kanadensiska staten	Direkta kostnader Brittiska pund, GBP Inkrementell livstidskostnad: (a) vs (b) GBP 1 934	Vunna levnadsår: (a) vs (b) 0,117 Vunna QALY: (a) vs (b) 0,183	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Kostnad per vunnen QALY: (a) vs (b) GBP 10 597	Relevant patientpopulation. Priser gäller för Storbritannien. Känslighetsanalyserna avser tidsperspektiv, diskonteringsränta, pris på behandling (a) samt när man byter från behandling (a) till behandling (b). Finansiering från Eli Lilly.
Sabale m.fl. 2015 [11] Rader B22, B58	Analysera kostnadseffektivitet för (a) dapagliflozin som tillägg till metformin jämfört med (b) sulfonureider (SU) som tillägg till metformin. för personer med typ 2-diabetes i Danmark, Finland, Norge och Sverige.	Direkta kostnader Euro (EUR) Inkrementell livstidskostnad per person, resultat för Sverige: (a) vs (b) EUR 1695	Vunna levnadsår: (a) vs (b) 0,095 Vunna QALY: (a) vs (b) 0,278	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Kostnad per vunnen QALY: (a) vs (b) EUR 6093	Relevant patientpopulation. Svenska priser. Känslighetsanalyserna avser val av nyttovikter, hur patientnytta av viktneidgång modelleras, diskonteringsränta,

⁸ UKPDS står för United Kingdom Prospective Diabetes Study och modellen används för att prognostisera långsiktiga effekter för personer med typ 2-diabetes. Full manual finns tillgänglig: <http://www.dtu.ox.ac.uk/outcomesmodel/UKPDSOutcomesManual.pdf>.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
	Modellstudie (Cardiff-modellen) 40 år Diskontering 3% Hälsa- och sjukvårdsperspektiv.				30% högre/lägre priser på diabeteskomplikationer. Finansiering från Astra Zeneca
Kiadaliri m.fl. [16] Rader B33, B36, B67	Analysera kostnadseffektivitet för tre alternativa andra linjens behandlingar (a) GLP-1-analog som tillägg till metformin jämfört med (b) DPP-4-hämmare som tillägg till metformin, samt jämfört med (c) NPH-insulin som tillägg till metformin för personer med typ 2-diabetes i Sverige. Modellstudie (Swedish Institute for Health Economics Cohort model for T2DM) 35 år Diskontering 3% Samhällsperspektiv.	Direkta och indirekta kostnader Svenska kronor (SEK) Inkrementell livstidskostnad per person: (a) vs (b) SEK 34 865 (a) vs (c) SEK 40 802 (b) vs (c) SEK 5936	Vunna QALY: (a) vs (b) 0,11 (a) vs (c) 0,25 (b) vs (c) 0,15	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Kostnad per vunnen QALY: (a) vs (b) SEK 353 172 (a) vs (c) SEK 160 618 (b) vs (c) SEK 36 050	Svenska förhållanden. Envägs känslighetsanalys omfattade bland annat nyttominskning av insulinbehandling i sig, ändrad diabetesprogression, endast hälsa och sjukvårdsperspektiv, användning av teststickor och nyttominskning vid hypoglykemier.
Steen Carlsson och Persson [17] Rader B22, B33, B67	Analysera kostnadseffektivitet för tre alternativa andra linjens behandlingar (a) GLP-1-analog som tillägg till metformin jämfört med (b) sulfonureiden glibeperid som tillägg till metformin, samt jämfört med (c) DPP-4-hämmaren sitagliptin som tillägg till metformin för personer med typ 2-diabetes i Sverige.	Direkta och indirekta kostnader Svenska kronor (SEK) Inkrementell livstidskostnad per person: (a) vs (b) SEK 77 234 – 82 452 (a) vs (c) SEK 51 898 – 57 603 för män och kvinnor samt rökare och icke-rökare	Vunna levnadsår: (a) vs (b) 0,11 – 0,13 (a) vs (c) 0,09 – 0,11 för män och kvinnor samt rökare och icke-rökare Vunna QALY: (a) vs (b) 0,31 – 0,36 (a) vs (c) 0,33 – 0,38 för män och kvinnor samt rökare och icke-rökare	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Kostnad per vunnen QALY: (a) vs (b) SEK 226 047 – 255 121 (a) vs (c) SEK 148 766 – 160 827 för män och kvinnor samt rökare och icke-	Svenska förhållanden Tre envägs känslighetsanalyser omfattande antal hypoglykemier, vid vilket HbA1c som andra linjens behandling initieras samt högre BMI vid modellstart. Probability Sensitivity Analysis, PSA,

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
	Modellstudie för män och kvinnor samt rökare och icke-rökare (IHE Cohort Model of Type 2 Diabetes) 40 år Diskontering 3% Samhällsperspektiv.			rökare	Finansiering från Novo-Nordisk.
Brown m.fl. [18]	Analysera kostnadseffektivitet för (a) insulin glargin som tillägg till metformin jämfört med (b) sitagliptin som tillägg till metformin. för personer med typ 2-diabetes i Kanada. Modellstudie (IMS-CORE-modellen) 50 år Diskontering 5% Hälsa- och sjukvårdsperspek	Direkta kostnader Kanadensiska dollar (CAD) Inkrementell livstidskostnad per person, resultat för Sverige: (a) vs (b) CAD -1434 (-1553 – -1314)	Vunna levnadsår: (a) vs (b) 0,089(0,077 –0,099) Vunna QALY: (a) vs (b) 0,076 (0,066 –0,082)	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Kostnad per vunnen QALY: Insulin glargin ger kostnadsbesparingar och större patientnytta och är därför en dominant strategi.	Relevant patientpopulation. Priser gäller för Kanada. Envängs känslighetsanalyser omfattande bland annat antal teststickor, effekt på HbA1c och vikt, samt hypoglykemier. Finansiering från Sanofi Pharma Canada.

Tabell 2. Parvis jämförelser av kostnadseffektivitet. Cellerna i tabellen anger studienummer enligt tabell 1 för publicerad jämförelse

Behandling a) \ Behandling b)	SU + met	Repaglinid + met	Insulin + met	Akarbos + met	Pioglitazon + met	Dapagliflozin + met	GLP-1 + peroral	DPP-4-hämmare + peroral	Insulin + SU	Tvåfasinsulin + peroral	Måltidsinsulin + peroral
SU + met											
Repaglinid + met	9 (4)										
Insulin + met					9 (4)						
Akarbos + met	9 (4)										
Pioglitazon + met	(3)*			9 (4)				9 (4)		9 (4)	
Dapagliflozin + met	TLV, 11										
GLP-1 + peroral	7, 13		1, 5, 10, 12				8	12, 13	1		
DPP-4-hämmare + peroral	2, 6		12		9 (4)						
Insulin + SU											
Tvåfasinsulin + peroral											
Måltidsinsulin + peroral											

Met – metformin. SU – sulfonureider.

* Pioglitazon jämförs med placebo+peroral.

Kostnad per vunnen QALY i granskade artiklar

Samtliga granskade studier hade ett begränsat hälso- och sjukvårdsperspektiv och beaktade inte eventuella värden och kostnader som kan uppstå i andra sektorer till följd typ 2-diabetes. Detta är en begränsning i förhållande till Socialstyrelsens målsättning att den hälsoekonomiska bedömningen ska ha ett samhällsekonomiskt perspektiv.

Resultaten bygger på data från modellstudier som använt underlag från publicerade kliniska prövningar eller metaanalyser av kliniska prövningar. Modellstudierna simulerar kostnadseffektivitet med 35–50 års uppföljning (livstidsperspektiv). Modellernas antaganden testades genomgående i känslighetsanalyser för att belysa osäkerheten i resultaten. Resultaten var robusta i förhållande till genomförda analyser.

I tabell 2 redovisas schematiskt vilka parvis jämförelser som återfinns i de 14 granskade artiklarna. De redovisade parvisa jämförelserna kan tolkas mot bakgrund av de behandlingsrekommendationer för typ 2-diabetes som publicerades gemensamt år 2012 från European Association for the Study of Diabetes, EASD, och American Association for Diabetes, ADA [19]. Rekommendationerna redovisar en behandlingsalgoritm där andra linjens tilläggsbehandling omfattar SU/repaglinid, glitazoner, DPP-4-hämmare, GLP-1-analoger och insulin. I rekommendationerna sorteras andra linjens preparat i tre grupper för tilläggsbehandling:

- då hypoglykemi är ett problem (glitazoner, DPP-4-inhibitorer, GLP-1-analoger)
- då viktökning är ett problem (DPP-4-inhibitorer, GLP-1-analoger)
- då kostnader för glukossänkande läkemedel minimeras (SU/repaglinid, insulin).

Denna gruppering av läkemedelsalternativ speglas delvis i studiernas parvisa jämförelser. Flera studier gör jämförelser mot ett behandlingsalternativ med låg läkemedelskostnad (SU/repaglinid, insulin) och mot ett behandlingsalternativ som har liknande egenskaper avseende hypoglykemier respektive viktökning. Som framgår av tabell 2 är SU som tillägg till metformin det vanligaste jämförelsealternativet i studierna av kostnadseffektivitet.

En studie i tabell 1 [4] är en rapport från Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH, som är en icke-vinstdrivande organisation finansierad av nationella och regionala myndigheter. CADTH:s syfte är att förse beslutsfattare med evidensbaserade underlag, analys och beslutsrekommendationer. Denna rapport utgör också underlag till den publicerade artikeln av Klarenbach m.fl. [9]. Båda underlagen identifierades i Socialstyrelsens litteratursökning och ingår i genomgången.

Genomgående i presentationen avses läkemedlet som tilläggsbehandling till metformin eller annan peroral behandling. I det följande förenklas presentationen genom att endast tilläggspreparatet anges.

Sulfonureider (SU)

Sju studier beräknar att behandling med sulfonureider (SU) jämfört med repaglinid, akarbos, GLP-1-analoger, DPP-4-hämmare och SGLT-2-hämmare har en lägre kostnad och mindre patientnytta mätt med QALY [2, 4, 6, 7, 9, 11,

17]. Redovisningen av jämförelser mellan SU och annat läkemedel följer i avslutning till dessa preparat.

Repaglinid

Studierna från Kanada analyserade kostnadseffektivitet för repaglinid som tilläggsbehandling [4, 9]. Resultaten pekade på att SU var ett både effektivare och billigare alternativ än replaglinid.

Pioglitazon

Studierna från Kanada jämförde pioglitazon med insulin och med akarbos. Genomgående fann författarna små skillnader mellan de sju alternativa läkemedelsbehandlingar avseende patientnytta mätt i QALY i ett livstidsperspektiv [4, 9]. Pioglitazon och akarbos hade likartad förväntad hälsorelaterad livskvalitet. Eftersom priset för pioglitazon är högre än det för akarbos i Kanada blev den beräknade kostnaden per vunnen QALY mycket hög för pioglitazon i jämförelse med akarbos (motsvarande över 30 miljoner kronor per QALY). Däremot fann författarna att pioglitazon kostade mindre i Kanada och gav högre livskvalitet än DPP-4-hämmare, basinsulin och tvåfasinsulin.

Valentine m.fl. [3] beräknade kostnadseffektiviteten för pioglitazon som tilläggsbehandling till metformin i jämförelse med placebo som tilläggsbehandling till metformin [3]. Studien utgick från en klinisk läkemedelsprövning med denna design. Denna jämförelse är dock mindre relevant eftersom placebobehandling inte är aktuellt i klinisk vardag och det speglar därför inte ett reellt alternativ.

GLP-1-analoger

GLP-1-analoger i jämförelse med billigare alternativ tilläggsbehandling studerades i fem studier som gav varierande resultat [1, 5, 7, 10, 16]. Kostnaden per vunnen QALY var 120 000–340 000 kronor per QALY jämfört med SU och insulin för de svenska studierna och för de brittiska vid en direkt översättning utan justering för skillnader i relativpriser. En av studierna inkluderade inte effekter på vikt och andra biverkningar i sin analys och drog den motsatta slutsatsen; insulin gav högre livskvalitet till ett lägre pris än exenatid [1].

En studie jämförde de två GLP-1-analogerna exenatid och liraglutid med varandra [8]. Författarna beräknade att kostnaden per QALY för liraglutid i tre skandinaviska länder var EUR 8 500–13 600 jämfört med exenatid [8]. Tre studier jämförde GLP-1 analoger med DPP-4-hämmare och resultaten pekade på att GLP-1-analoger kostade 120 000–353 000 kronor per vunnen QALY beroende på studiepopulation och modellantaganden [7, 16].

DPP-4-hämmare

Två studier med svenska data analyserade DPP-4-hämmarna sitagliptin och saxagliptin i jämförelse med SU [2, 6]. Båda fann att SU var ett billigare alternativ men att DPP-4-hämmarna gav högre livskvalitet. Känslighetsanalyser visade att resultaten påverkades av antagande om utveckling av kroppsvikt. Studierna rapporterade att kostnaden per vunnen QALY låg mellan 96 000–124 000 kronor för DPP-4-hämmare jämfört med SU. Tre studier jämförde DPP-4-hämmare med GLP-1-analoger där resultaten pekade på att DPP-4-hämmare kan ha lägre kostnader men också färre QALY i ett livstidsperspektiv [7, 16].

I den kanadensiska modellanalysen jämfördes DPP-4-hämmare med pioglitazon. Resultaten pekade på att DPP-4-hämmare gav mindre livskvalitet och kostade mer i ett livstidsperspektiv [4, 9].

SGLT-2-hämmare

En svensk modellstudie jämförde SGLT-2-hämmaren dapagliflozin med SU som tillägg till metformin i livstidsperspektiv [17]. Resultaten pekade på att dapagliflozin innebar mer livskvalitet och högre kostnader. Den inkrementella kostnadseffektkvoten rapporterades i Euro och var drygt EUR 6000.

Insulin som tillägg till perorala läkemedel

De två kanadensiska studierna inkluderade en jämförelse mellan tvåfasinsulin och perorala medel (DPP-4-hämmare samt glitazoner) som tillägg till metformin [4, 9]. Beräkningarna baserade på UKPDS Outcomes Model visade på små skillnader i förväntad livskvalitet medan tvåfasinsulin hade de högsta kostnaderna. Författarna angav att tvåfasinsulin som tillägg till metformin kostade mer och gav mindre hälsorelaterad livskvalitet jämfört med glitazoner som tillägg till metformin. Studier av måltidsbaserad regim i kombination med peroral behandling har inte identifierats.

En svensk modellstudie jämförde NPH-insulin som tillägg till metformin med GLP-1-analoger respektive DPP-4-hämmare som tillägg till metformin baserat på publicerade resultat från metaanalyser för hela substansgrupper [16]. NPH-insulin som tillägg gav lägre kostnader i ett livstidsperspektiv men även färre QALY.

Registerbaserade studier

Modellstudier är ett nödvändigt verktyg för att simulera kostnader och nytta över längre tidshorisoner än kliniska prövningar som ofta omfattar sex månader till ett år. Det finns alltid en viss osäkerhet kring modellanalysernas resultat både vad gäller tidsperspektivet men också att de ofta bygger på patientdata från kliniska prövningar som utförts i selekterade patientpopulationer. Därför är det viktigt att komplettera modellanalyser baserade på resultat från kliniska prövningar med analyser av observationsdata från exempelvis register.

Två studier baserade på observationsdata, en prospektiv multicenterstudie inkluderande bland annat svenska personer med typ 2-diabetes [12] och en registerdatastudie från Östergötland [13], belyste resursanvändning och kostnader efter det att insulinbehandling påbörjats jämfört med tiden före insulinbehandling. Studien från Östergötland fann att de årliga sjukvårdskostnaderna per patient ökade med i genomsnitt 14 000 kronor då insulinbehandling påbörjades. Kostnadsökningen var en följd av både större läkemedelskostnader och fler vårdbesök. Multicenterstudien jämförde resursutnyttjandet vid GLP-1-analogen exenatid och insulin i sex europeiska länder. De svenska resultaten särredovisas inte och de sammanlagda resultaten pekade på kostnadsökningar för till följd av båda behandlingsalternativen jämfört med tidigare diabetesbehandling omfattande kost och/eller peroral behandling.

En modellstudie som publicerades i Diabetes Care 2014 använde registerdata från en amerikansk privat försäkringsgivare för att analysera kostnader och kliniska effekter i breda patientgrupper [14]. Studiens resultat skiljer sig från tidigare publicerade studier genom att man rapporterar förhållandevis liten effekt på HbA1c av samtliga läkemedel jämfört med vad som rapporterats från

kliniska prövningar. En förklaring till detta kan vara att författarna hade kort uppföljningstid efter behandlingsbyte och de effekter som rapporteras bygger på genomsnittliga rapporterade HbA1c värden upp till 3 månader efter behandlingsbyte. Detta är kortare uppföljning än de flesta kliniska prövningar. Studiens resultat är därför känsliga för att den observerade tiden är representativ för efterföljande tidsperioder.

Slutsats från litteraturgranskning

De publicerade studierna genomförde parvis jämförelser av minst två av läkemedelstyperna. Såsom framgår av tabell 2 jämfördes nyare preparat vanligen med SU som tilläggsbehandling till metformin. I viss utsträckning fanns även jämförelser mot nyare läkemedel inom samma läkemedelsgrupp eller annan läkemedelstyp inklusive insulin (tvåfasinsulin och långverkande insulinanaloger).

De redovisade resultaten påverkas av läkemedlens relativpriser och resultat från Kanada, Storbritannien och andra skandinaviska länder är inte direkt överförbara till svenska förhållanden eftersom priser, kostnader och vårdorganisation kan påverka relationerna. Om kontextskillnaderna är begränsade skulle kostnadseffektivitetsresultaten, direkt översatta från studierna, peka på en måttlig kostnad per vunnen QALY (100 000–500 000 kronor) för nyare läkemedel jämfört med SU som tilläggsbehandling till metformin. Kostnaden per vunnen QALY jämfört med andra nyare preparat var lägre.

Kostnad per QALY i TLV:s beslutsunderlag

Socialstyrelsen inkluderar också, TLV:s, promemorior (pm) som ligger till grund för verkets beslut om produkten ska ingå i läkemedelsförmånen. I dessa underlag sammanställer TLV kunskapsläget avseende behandlingseffekt baserat på kliniska prövningar samt redogör för metod för och resultat från kostnadseffektsberäkningar som inkommit från företagen i deras ansökningar samt TLV:s hälsoekonomiska bedömning. Nedan presenteras slutsatser från följande pm:

- Repaglinid (TLV pm beslut dnr 75/2006)
- DPP-4-hämmare (sitagliptin TLV pm beslut dnr 424/2007, vildagliptin TLV pm beslut dnr 606/2008, saxagliptin TLV pm beslut dnr 1484/2009, sitagliptin TLV pm beslut dnr 1315/2014)
- GLP-1-analoger (exenatid (Byetta) TLV pm beslut dnr 102/2007, liraglutid TLV pm beslut dnr 1794/2009, exenatid (Bydureon) TLV pm beslut dnr 2913/2011)
- SGLT-2-hämmaren dapagliflozin (TLV pm beslut dnr 4080/2012)
- SGLT-2-hämmaren kanagliflozin (TLV pm beslut dnr 4655/2013).

Underlagen i sin helhet kan begäras ut från TLV.

Repaglinid

Repaglinid ingår i läkemedelsförmånen med begränsning till att användas för personer som först provat metformin, SU eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. Repaglinid är numera generiskt och det finns ett flertal tillverkare på den svenska marknaden. I ett pm från TLV:s genomgång av diabetesläkemedel

år 2009 diskuterades pris per dygn, klinisk effekt och dåvarande försäljning för repaglinid och nateglinid utifrån litteraturgenomgång och sammanställning av svensk statistik. Sedan dess har nateglinid uteslutits ur läkemedelsförmånen.

Underlaget från TLV saknar beräkning av kostnadseffektivitet för repaglinid som tillägg till annat peroralt läkemedel jämfört med andra relevanta kombinationsbehandlingar.

DPP-4-hämmare

Tre typer av DPP-4-hämmare; sitagliptin, vildagliptin och saxagliptin, ingick i underlaget från TLV. Sedan TLV:s genomgång av diabetesläkemedel år 2009 har dessa preparat ingått i läkemedelsförmånen med begränsningen till att användas för personer som först provat metformin, SU eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. För närvarande pågår en omprövning av om DPP-4-hämmare ska ingå i högkostnadsskyddet. Resultaten från omprövningen är inte publicerade och därför utgår presentationen från de pm som utgjort underlag för nu gällande beslut.

TLV:s pm redogör för hälsoekonomiska analyser där respektive produkt jämförs mot det behandlingsalternativ som TLV ansett vara det mest relevanta vid tidpunkten för beslutet.

- Den första DPP-4-hämmaren, sitagliptin, jämfördes i beslutet från år 2007 med SU och med rosiglitazon¹⁰, båda som tilläggsbehandling till metformin i enlighet med sitagliptins indikation.
- När vildagliptin inkluderades i läkemedelsförmånen år 2008 bedömde TLV att sitagliptin var det relevanta jämförelsealternativet.
- Saxagliptin inkluderades i läkemedelsförmånen år 2010 och TLV bedömde då att de relevanta jämförelsealternativen var de två befintliga DPP-4-hämmarna.

I TLV:s beslutsunderlag för sitagliptin och saxagliptin ingick redovisning av resultat från modellanalyser baserade på UKPDS Outcomes Model respektive en hälsoekonomisk modell utvecklad särskilt för saxagliptin. Underlaget för vildagliptin innehåller en redogörelse för likheter avseende förväntad behandlingseffekt och pris per dygn för läkemedelsbehandling som det första läkemedlet inom gruppen DPP-4-hämmare (sitagliptin). I underlagen redovisas inte kostnader för produktionsbortfall. Det nya beslutet från september 2014 utgick från uppdaterade analyser från samma hälsoekonomiska modell med justerade antaganden.

TLV anförde i beslutet år 2007 att det fanns osäkerhet i beräkningarna av kostnadseffektivitet för sitagliptin i jämförelse med SU, båda som tillägg till metformin. Beroende på antaganden visade känslighetsanalyser att kostnaden per vunnen QALY låg mellan 150 000 kronor och 350 000 kronor för sitagliptin. I underlaget från 2014 bedömer TLV att sitagliptin är kostnadseffektiv i jämförelse med sulfonureid, båda som tillägg till metformin. Kostnaden per QALY var omkring 150 000 kronor med känslighetsanalyser inom Socialstyrelsens intervall för måttligt kostnadseffektiv. Mot bakgrund av likvärdig behandlingseffekt och samma pris bedömde TLV att vildagliptin hade samma kostnadseffektivitet som sitagliptin i beslutet år 2008. Även saxagliptin likställ-

¹⁰ Rosiglitazon har därefter dragits tillbaka från marknaden på grund av biverkningsrisker.

des med sitagliptin avseende behandlingseffekt och kostnader i beslutet år 2010. I beslutsunderlaget fanns en beräkning att kostnaden per vunnen QALY för saxagliptin som tillägg till metformin var 47 000 kronor jämfört med SU som tillägg till metformin baserat på beräkningar från modellen utvecklad för saxagliptin. TLV:s kansli menade dock att sitagliptin och vildagliptin utgjorde de mest relevanta behandlingsalternativen till saxagliptin, alla som tillägg till metformin.

TLV gjorde en omprövning av beslutet av subvention av sitagliptin under 2014 och i september avskrevs omprövningen sedan företaget inkommit med en ny modellanalys med mer konservativa antaganden där osäkerhet funnits samt ansökt om nytt pris. Med dessa underlag bedömer TLV att kostnaden per vunnen QALY för sitagliptin jämfört med SU som tillägg till metformin är omkring 147 000 kronor.

GLP-1-analoger

Två typer av GLP-1-analoger, exenatid och liraglutid, ingick i underlaget från TLV. För exenatid fanns två produkter som innehåller samma aktiva substans men med olika verkningstid (Byetta med två doser per dag och Bydureon med en dos per vecka) och för liraglutid en produkt (Victoza en dos per dag). Både exenatid och liraglutid ingår i läkemedelsförmånen med begränsning till att användas för personer som först provat metformin, SU eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. TLV ska genomföra en förstudie för beslut om en omprövning av om GLP-1-analoger ska ingå i högkostnadsskyddet. Presentationen här utgår de pm som varit underlag för nu gällande beslut.

TLV:s pm redogör för hälsoekonomiska analyser där respektive produkt jämförs mot det behandlingsalternativ som TLV ansett det mest relevanta vid tidpunkten för beslutet.

- Den första exenatidprodukten (Byetta) jämfördes år 2007 med en långverkande insulinanalog, mixinsulin och NPH-insulin. I underlaget nämndes även sitagliptin som ett möjligt behandlingsalternativ.
- För den långverkande versionen av exenatid (Bydureon) bedömde TLV år 2012 att det mest relevanta jämförelsealternativet var den första exenatidprodukten även om underlaget också redovisar en sammanställning av effekter på HbA1c för liraglutid, sitagliptin, pioglitazon och långverkande insulin.
- TLV bedömde år 2010 att det mest relevanta alternativet till liraglutid var den andra typen av GLP-1-analog (exenatid). Underlaget innehöll även en beräkning av kostnadseffektivitet jämfört med DPP-4-hämmaren sitagliptin.

Båda GLP-1-analogerna som tillägg till metformin eller SU hade analyserats med den validerade hälsoekonomiska modellen CORE och man utgick från behandlingseffekter som uppmätts i företagets kliniska prövningar. Grundanalyserna hade ett samhällsekonomiskt perspektiv.

Exenatid med dosering två gånger om dagen hade en måttlig kostnad per QALY jämfört med insulin (127 000 kronor per QALY jämfört med långverkande insulin, 104 000 kronor per QALY jämfört med mixinsulin och 117 000 kronor per QALY jämfört med NPH-insulin). Den långverkande formen av exenatid med dosering en gång per vecka hade lägre kostnad och bättre förväntad livskvalitet än exenatid som tas två gånger per dag.

Modellanalysen för liraglutid bygger på en klinisk prövning som direkt jämförde liraglutid med exenatid och en indirekt jämförelse med DPP-4-hämmaren sitagliptin där effektskattningarna hämtades från två publicerade kliniska prövningar. Resultaten visade att liraglutid var kostnadsbesparande både i ett samhällsperspektiv och i ett snävare hälso- och sjukvårdsperspektiv samt gav mer hälsa än exenatid. Däremot hade liraglutid en samhällsekonomisk merkostnad jämfört med sitagliptin och kostade 260 000 kronor per vunnen QALY.

I ett beslut från år 2013 bedömde TLV att subventionsstatus för exenatid som doseras två gånger om dagen, liksom för övriga läkemedel inom samma klass, bör omprövas. De uppföljningsstudier som gjorts för exenatid (dos två gånger per dag) i enlighet med TLV:s första beslut tycks stödja att viktnedgången kvarstår under pågående behandling vilket är i enlighet med de tidigare kliniska prövningarna. Däremot kunde inte uppföljningsstudierna visa på skillnader i livskvalitet. TLV noterar också att exenatid ofta ges i kombination med insulin i klinisk praxis i Sverige vilket inte har utvärderats i studierna. Det fanns inte något krav på uppföljningsstudier i TLV:s beslut om liraglutid.

SGLT-2-hämmare

SGLT-2-hämmaren dapagliflozin analyserades med en så kallad diskreteventmodell som simulerar utfallet för en patient i taget. Modellen belyser skillnader i patientvikt, diabetesrelaterade händelser och dödlighet samt konsekvenser för kostnader och patientnytta av detta.

I TLV:s beslut från 2012 angavs att dapagliflozin plus metformin kostade 60 000 kronor per QALY jämfört med SU plus metformin. I jämförelse med en DPP-4-hämmaren sitagliptin plus metformin var kostnaden per vunnen QALY 100 000–120 000 kronor.

SGLT-2-hämmaren canagliflozin inkluderades i läkemedelsförmånen som tilläggsbehandling till metformin efter TLV:s beslut i juni 2014. TLV anser att canagliflozin ska jämföras med dapagliflozin som tilläggsbehandling. I sitt beslut bedömde TLV att priset för de två SGLT-2 hämmarna var likvärdigt och att inkomna underlag inte kunnat styrka skillnader i effekt.

Slutsats från TLV:s underlag

TLV:s underlag för repaglinid, GLP-1-analoger, DPP-4-hämmare och SGLT-2-hämmare speglar beslutssituationen om ett läkemedel ska inkluderas i läkemedelsförmånen (eller inte). Repaglinid, GLP-1-analoger och DPP-4-hämmare ingår i läkemedelsförmånen för personer som först provat metformin, SU eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. SGLT-2-hämmare subventioneras endast som tillägg till metformin. TLV anser läkemedel inom samma preparatgrupp vara det mest relevanta jämförelsealternativet för myndighetens beslut. För Socialstyrelsens nationella riktlinjer är även jämförelser mot andra preparatgrupper relevanta.

Kostnaden per vunnen QALY för GLP-1-analoger och DPP-4-hämmare ligger inom intervallet måttlig (100 000–500 000 kronor) vid jämförelser med billigare SU eller insulin som tilläggbehandling till metformin. SGLT-2-hämmaren dapagliflozin har en låg kostnad per QALY jämfört med SU och en måttlig kostnad per QALY jämfört med DPP-4-hämmare och canagliflozin bedömdes likvärdigt med dapagliflozin. Repaglinid finns som generika och det saknas uppgifter om beräknad kostnad per QALY i TLV:s pm. Såsom påpekas i TLV:s pm kan osäkerhet kring modellanalysernas resultat minskas om

modellanalyser görs om med nya data från längre uppföljning av behandlingsutfall inklusive blodglukoskontroll, kroppsvikt, BMI och förekomst av hypoglykemier. För Socialstyrelsens riktlinjer finns också ett behov av fler jämförande analyser för tilläggsbehandlingar exempelvis i linje med behandlingsrekommendationer från American Diabetes Association (ADA) och European Association for the Study of Diabetes (EASD) [19].

Slutsatser

Resultaten från granskningen av publicerade studier och sammanställningen av TLV:s beslutsunderlag visar att SU som tillägg till metformin utgör en central referenspunkt för bedömning av nyare läkemedels kostnadseffektivitet. Bland publicerade studier finns också jämförelser med insulin som tillägg till metformin.

Tilläggsbehandling med SU medför lägre kostnader för den förebyggande behandlingen. Bättre biverkningsprofil för nyare läkemedel som repaglinid, DPP-4-hämmare, GLP-1-analoger och SGLT-2-hämmare ökar patientnytta på kort och/eller lång sikt och kan minska kostnader för diabeteskomplikationer. Sammantaget pekar hälsoekonomiska modellanalyser på en måttlig kostnad per vunnen QALY för DPP-4-hämmare och GLP-1-analoger. SGLT-2-hämmare har en låg kostnad per QALY jämfört med SU och en måttlig kostnad per QALY jämfört med DPP-4-hämmare.

Referenser

1. Woehl, A, Evans, M, Tetlow, AP, McEwan, P. Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled type 2 diabetes in the United Kingdom. *Cardiovasc Diabetol.* 2008; 7:24.
2. Schwarz, B, Gouveia, M, Chen, J, Nocea, G, Jameson, K, Cook, J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10 Suppl 1:43-55.
3. Valentine, WJ, Bottomley, JM, Palmer, AJ, Brandle, M, Foos, V, Williams, R, et al. PROactive 06: cost-effectiveness of pioglitazone in Type 2 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2007; 24(9):982-1002.
4. Ahuja, T, Bai, A, Bélanger, D, Cameron, C, McIntosh, B, Prichett-Pejic, W, et al. Optimal Therapy Report: Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. ISSN: 1921-698X. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010.
5. Ray, JA, Boye, KS, Yurgin, N, Valentine, WJ, Roze, S, McKendrick, J, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(3):609-22.
6. Granstrom, O, Bergenheim, K, McEwan, P, Sennfalt, K, Henriksson, M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza(R)) in type 2 diabetes in Sweden. *Primary care diabetes.* 2012; 6(2):127-36.
7. Davies, MJ, Chubb, BD, Smith, IC, Valentine, WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012; 29(3):313-20.

8. Valentine, WJ, Palmer, AJ, Lammert, M, Langer, J, Brandle, M. Evaluating the long-term cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide BID in patients with type 2 diabetes who fail to improve with oral antidiabetic agents. *Clin Ther.* 2011; 33(11):1698-712.
9. Klarenbach, S, Cameron, C, Singh, S, Ur, E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *CMAJ.* 2011; 183(16):E1213-20.
10. Beaudet, A, Palmer, JL, Timlin, L, Wilson, B, Bruhn, D, Boye, KS, et al. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. *Journal of medical economics.* 2011; 14(3):357-66.
11. Sabale, U, Ekman, M, Granstrom, O, Bergenheim, K, McEwan, P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga(R)) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Primary care diabetes.* 2015; 9(1):39-47.
12. Kiiskinen, U, Matthaei, S, Reaney, M, Mathieu, C, Ostenson, CG, Krarup, T, et al. Resource use and costs of exenatide bid or insulin in clinical practice: the European CHOICE study. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR.* 2013; 5:355-67.
13. Bexelius, C, Lundberg, J, Wang, X, Berg, J, Hjelm, H. Annual Medical Costs of Swedish Patients with Type 2 Diabetes Before and After Insulin Initiation. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders.* 2013.
14. Zhang, Y, McCoy, RG, Mason, JE, Smith, SA, Shah, ND, Denton, BT. Second-line agents for glycemic control for type 2 diabetes: are newer agents better? *Diabetes Care.* 2014; 37(5):1338-45.
15. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:LFNAR 2003:2
16. Kiadaliri, AA, Gerdtham, UG, Eliasson, B, Carlsson, KS. Cost-utility analysis of glucagon-like Peptide-1 agonists compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or neutral protamine hagedorn Basal insulin as add-on to metformin in type 2 diabetes in sweden. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders.* 2014; 5(2):591-607.
17. Steen Carlsson, K, Persson, U. Cost-effectiveness of add-on treatments to metformin in a Swedish setting: liraglutide vs sulphonylurea or sitagliptin. *Journal of medical economics.* 2014; 17(9):658-69.
18. Brown, ST, Grima, DG, Sauriol, L. Cost-effectiveness of insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2014; 36(11):1576-87.
19. Inzucchi, SE, Bergenstal, RM, Buse, JB, Diamant, M, Ferrannini, E, Nauck, M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2012; 55(6):1577-96.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2013-11-13 **Hälsoekonomi Uppdaterad** 2014-10-30

Ämne: Sulfonureider i monoterapi, som andrahandsval efter metformin (rad B17)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Repaglinid i monoterapi som

andrahandsval efter metformin (B18)
 Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Akarbos i monoterapi som andrahandsval efter metformin (rad B19)
 Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Pioglitazon i monoterapi som andrahandsval efter metformin (rad B20)
 Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Rosiglitazon i monoterapi som andrahandsval efter metformin (rad B21)
 Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi - Metformin med tillägg av sulfonureider (rad B22)
 Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi - Metformin med tillägg av repaglinid (B23)
 Typ 2-diabetes - Metformin med tillägg av akarbos (B24)
 Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi - Metformin med tillägg av pioglitazon (rad B25)
 Typ 2-diabetes - GLP-analoger (exenatid eller liraglutid) i kombination med annan peroral terapi (B33)
 Typ 2-diabetes - DPP4-hämmare i kombination med annan peroral terapi (B34)
 Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin - Insulin i kombination med metformin (B36)
 Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med sulfonureider - Insulin i kombination med sulfonureider (B37)

Sökning gjord av: Christian Linders & Edith Orem/Edith Orem

På uppdrag av: Claes-Göran Östenson & Per Wändell, Michael Alvarsson, Per-Eric Lins, Per Wändell, Eva Toft/Katarina Steen Carlsson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
28.	MeSH	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	(79324) 85512
29.	FT	(diabetes OR diabetic) OR ("type 2" OR "type ii")	(623097) 666533
30.		1. OR 2.	(623097) 666533
31.	MeSH	"Sulfonylurea Compounds"[Mesh]	(15833) 16146
32.	FT	sulfonylurea[tiab] OR Acetohexamide[tiab] OR Dymelor[tiab] OR Dimelor[tiab] OR Carbutamide[tiab] OR Glybutamide[tiab] OR Aminophenurobutane[tiab] OR Butylcarbamide[tiab] OR Glucidoral[tiab] OR Bucarban[tiab] OR Bukarban[tiab] OR Oranil[tiab] OR Oranyl[tiab] OR Chlorpropamide[tiab] OR Diabinese[tiab] OR Glucamide[tiab] OR Gliclazide[tiab] OR Glyclazide[tiab] OR Diamicon[tiab] OR Diabrezide[tiab] OR Glipizide[tiab] OR Glypidizine[tiab] OR Glidiazinamide[tiab] OR Glydiazinamide[tiab] OR Minidiab[tiab] OR Glucotrol[tiab] OR Ozidia[tiab] OR Glyburide[tiab] OR Glybenclamide[tiab] OR Glibenclamide[tiab] OR Diabeta[tiab] OR Euglucon 5[tiab] OR Neogluconin[tiab] OR Maninil[tiab] OR Micronase[tiab] OR Daonil[tiab] OR Euglucon N[tiab] OR Tolazamide[tiab] OR Tolinase[tiab] OR Tolbutamide[tiab] OR Artosin[tiab] OR Tolbutamid[tiab] OR Diaval[tiab] OR Dolipol[tiab] OR Rastinon[tiab] OR Orabet[tiab] OR Orinase[tiab] OR Diabetol[tiab]	(17347) 18001

33.	MeSH	"repaglinide" [Supplementary Concept]	(408) 423
34.	FT	repaglinide OR NovoNorm OR GlucoNorm OR Prandin OR Surepost	(601) 643
35.	MeSH	"Acarbose"[Mesh]	(1056) 1089
36.	FT	Acarbos* OR Glumida OR Precose OR Prandase OR Glucor OR Glucobay	(1646) 1784
37.	MeSH	"pioglitazone" [Supplementary Concept]	(2507) 2696
38.	FT	pioglitazone[tiab] OR actos[tiab]	(3278) 3603
39.	MeSH	"Metformin"[Mesh]	(6463) 7197
40.	FT	Metformin[tiab] OR dimethylguanylguanidine[tiab] OR Glucophage[tiab]	(8656) 10066
41.	MeSH	"Glucagon-Like Peptide 1/analogs and derivatives"[Mesh] OR "Glucagon-Like Peptide 1/therapeutic use"[Mesh] OR "liraglutide" [Supplementary Concept] OR "exenatide" [Supplementary Concept]	(1952) 2247
42.	FT	incretin mimetic[tiab] OR exendin[tiab] OR Exenatide[tiab] OR GLP-1 analogue*[tiab] OR glucagon like peptide-1 analogue*[tiab] OR Liraglutide[tiab] OR GLP-1 receptor analogue*[tiab] OR glucagon-like peptide analogue*[tiab]	(2264) 2701
43.	MeSH	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH] OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Pharmacological Action] OR Protease Inhibitors[MeSH:NoExp] OR Enzyme Inhibitors/therapeutic use[MeSH] OR "vildagliptin" [Supplementary Concept] OR "diprotin A" [Supplementary Concept] OR "Linagliptin" [Supplementary Concept] OR "alogliptin" [Supplementary Concept] OR "saxagliptin" [Supplementary Concept] OR "sulphostin" [Supplementary Concept] OR "sitagliptin" [Supplementary Concept] OR "LC15-0444" [Supplementary Concept]	(121911) 129534
44.	FT	Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor*[tiab] OR Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor*[tiab] OR Gliptin*[tiab] OR Tradjenta[tiab] OR Galvus[tiab] OR Januvia[tiab] OR vildagliptin[tiab] OR diprotin A[tiab] OR Linagliptin[tiab] OR alogliptin[tiab] OR saxagliptin[tiab] OR sulphostin[tiab] OR sitagliptin[tiab] OR gemigliptin[tiab]	(1941) 2456
45.	MeSH	"Thiazolidinediones/therapeutic use"[Majr]	(2569) 2735
46.	FT	thiazolidinediones[tiab] OR thiazolidinedione[tiab] OR glitazones[tiab] OR glitazone[tiab] OR rosiglitazone[tiab]	(7744) 8220
47.	MeSH	"Insulin/therapeutic use"[Mesh]	(31515) 32492
48.	FT	insulin[tiab] NOT Medline[sb]	(16461) 19753
49.		4. OR 5. OR 6. OR 7. OR 8. OR 9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13. OR 14. OR 15. OR 16. OR 17. OR 18. OR 19. OR 20. OR 21.	(207272) 221791

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2013-11-13
Hälsöekonomi Uppdaterad 2014-10-30

Ämne: Sulfonureider i monoterapi, som andrahandsval efter metformin (rad B17)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Repaglinid i monoterapi som andrahandsval efter metformin (B18)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Akarbos i monoterapi som andrahandsval efter metformin (rad B19)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Pioglitazon i monoterapi som andrahandsval efter metformin (rad B20)

Kostbehandlad typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Rosiglitazon i monoterapi som andrahandsval efter metformin (rad B21)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi - Metformin med tillägg av sulfonureider (rad B22)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi - Metformin med tillägg av repaglinid (B23)

Typ 2-diabetes - Metformin med tillägg av akarbos (B24)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin som monoterapi - Metformin med tillägg av pioglitazon (rad B25)

Typ 2-diabetes - GLP-analoger (exenatid eller liraglutid) i kombination med annan peroral terapi (B33)

Typ 2-diabetes - DPP4-hämmare i kombination med annan peroral terapi (B34)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med metformin - Insulin i kombination med metformin (B36)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid behandling med sulfonureider - Insulin i kombination med sulfonureider (B37)

Sökning gjord av: Christian Linders & Edith Orem/Edith Orem

På uppdrag av: Claes-Göran Östenson & Per Wändell, Michael Alvarsson, Per-Eric Lins, Per Wändell, Eva Toft/Katarina Steen Carlsson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
36.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	(7916) 8928
37.	FT/TI, AB, KW	diabetes or diabetic:ti,ab,kw or "type 2" or "type ii":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(28284) 34360
38.		1. OR 2.	(28284) 34360
39.	MeSH	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	(1252) 1319
40.	FT/TI, AB, KW	sulfonylurea or Acetohexamide or Dymelor or Dimelor or Carbutamide or Glybutamide or Aminophenurobutane or Butylcarbamide or Glucidoral or Bucarban or Bukarban or Oranil or Oranyl or Chlorpropamide or Diabinese or Glucamide or Gliclazide or Glyclazide or Diamicron or Diabrezide or Glipizide or Glypidizine or Glidiazinamide or Glydiazinamide or Minidiab or Glucotrol or Ozidia or Glyburide or Glybenclamide or Glibenclamide or Diabeta or "Euglucon 5" or Neogluconin or Maninil or Micronase or Daonil or "Euglucon N" or Tolazamide or Tolinase or Tolbutamide or Artosin or Tolbutamid or Diaval or Dolipol or Rastinon or Orabet or Orinase or Diabetol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(1835) 2189
41.	FT/TI, AB, KW	repaglinide or NovoNorm or GlucoNorm or Prandin or Surepost:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(135)

		searched)	174
42.	MeSH	MeSH descriptor: [Acarbose] explode all trees	(213) 220
43.	FT/TI, AB, KW	Acarbos* or Glumida or Precose or Prandase or Glucor or Glucobay:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(325) 383
44.	FT/TI, AB, KW	pioglitazone or actos:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(630) 835
45.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Thiazolidinediones] explode all trees and with qualifiers: [Therapeutic use - TU]	(609) 669
46.	FT/TI, AB, KW	thiazolidinediones or thiazolidinedione or glitazones or glitazone or rosiglitazone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(1287) 1529
47.	MeSH	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	(1378) 1597
48.	FT/TI, AB, KW	Metformin or dimethylguanylguanidine or Glucophage:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(1965) 2763
49.	FT/TI, AB, KW	pioglitazone or actos:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(630) 835
50.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptide 1] explode all trees and with qualifiers: [Analogues & derivatives - AA, Therapeutic use - TU]	(102) 120
51.	FT/TI, AB, KW	"incretin mimetic" or exendin or Exenatide or "GLP-1 analogue*" or "glucagon like peptide-1 analogue*" or Liraglutide or "GLP-1 receptor analogue*" or "glucagon-like peptide analogue*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(246) 396
52.	MeSH	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees	(224) 290
53.	MeSH	MeSH descriptor: [Protease Inhibitors] this term only	(5216) 5530
54.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Enzyme Inhibitors] explode all trees and with qualifiers: [Therapeutic use - TU]	(8893) 9600
55.	FT/TI, AB, KW	"Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor*" or "Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor*" or Gliptin* or Tradjenta or Galvus or Januvia or vildagliptin or "diprotin A" or Linagliptin or alogliptin or saxagliptin or sulphostin or sitagliptin or gemigliptin or "diprotin A" or "LC15-0444":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(340) 675
56.	MeSH	MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	(8073) 8628
57.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	(167682) 177546
58.		21. AND 22.	(3303) 3476
59.	FT/TI, AB	insulin:ti or insulin:ab (Word variations have been searched)	(15786) 18530
60.		4. OR 5. OR 6. OR 7. OR 8. OR 9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13. OR 14. OR 15. OR 16. OR 17. OR 18. OR 19. OR 20. OR OR 23. OR 24.	(28464) 32707
61.		3. AND 25.	(10822) 13009

Ekonomi			
62.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	(22223) 24399
63.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	(19734) 21377
64.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	(1799) 1961
65.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	(1293) 1483
66.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	(3328) 3653
67.	FT/TI	cost* or financ* or economic* or pharmaco-economic* or pric* or qol	(20109) 22535
68.	FT/TI, AB, KW	QALY or "quality adjusted*" or "quality-adjusted*" or "willingness to pay" or "resource utilisation" or "resource utilization":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(4434) 5129
69.		27. OR 28. OR 29. OR 30. OR 31. OR 32. OR 33.	(30943) 34483
70.		26. AND 34. from 2007 ¹¹ 26. AND 34. Publication Year from 2013	(194) 42: CDSR/0 DARE/0 HTA/2 EED/24 Central/16

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

¹¹ Tidigare sökning gjordes innan 2007-12-01, resp. 2008-01-01

50.		3. AND 22. AND Filters: Publication date from 2007/12/01 ¹² 3. AND 22. AND Filters: Publication date from 2013/07/01	(23248) 9388
Ekonomi			
51.	MeSH	"Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	(718673) 754350
52.	FT	cost*[ti] OR financ*[ti] OR economic*[ti] OR pharmacoeconom*[ti] OR pric*[ti] OR qol[ti] OR QALY[tiab] OR quality adjusted*[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR resource utilisation[tiab] OR resource utilization[tiab]	(136235) 145034
53.		24. OR 25.	(757483) 796865
54.		23. AND 26. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	(704) 145

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[*sb*])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Söksträng:

((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR ((diabetes OR diabetic) OR ("type 2" OR "type ii")))) AND ((("Sulfonylurea Compounds"[Mesh]) OR (sulfonylurea[tiab] OR Acetohexamide[tiab] OR Dymelor[tiab] OR Dimelor[tiab] OR Carbutamide[tiab] OR Glybutamide[tiab] OR Aminophenurobutane[tiab] OR Butylcarbamide[tiab] OR Glucidoral[tiab] OR Bucarban[tiab] OR Bukarban[tiab] OR Oranil[tiab] OR Oranyl[tiab] OR Chlorpropamide[tiab] OR Diabinese[tiab] OR Glucamide[tiab] OR Gliclazide[tiab] OR Glyclazide[tiab] OR Diamicon[tiab] OR Diabrezide[tiab] OR Glipizide[tiab] OR Glypidizine[tiab] OR Glidiazinamide[tiab] OR Glydiazinamide[tiab] OR Minidiab[tiab] OR Glucotrol[tiab] OR Ozidia[tiab] OR Glyburide[tiab] OR Glybenclamide[tiab] OR Glibenclamide[tiab] OR Diabeta[tiab] OR Euglucon 5[tiab] OR Neogluconin[tiab] OR Maninil[tiab] OR Micronase[tiab] OR Daonil[tiab] OR Euglucon N[tiab] OR Tolazamide[tiab] OR Tolinase[tiab] OR Tolbutamide[tiab] OR Artosin[tiab] OR Tolbutamid[tiab] OR Diaval[tiab] OR Dolipol[tiab] OR Rastinon[tiab] OR Orabet[tiab] OR Orinase[tiab] OR Diabetol[tiab]) OR ("repaglinide"[Supplementary Concept]) OR (repaglinide OR NovoNorm OR GlucoNorm OR Prandin OR Surepost) OR ("Acarbose"[Mesh]) OR (Acarbos* OR Glumida OR Precose OR Prandase OR Glucor OR Glucobay) OR ("pioglitazone"[Supplementary Concept]) OR (pioglitazone[tiab] OR actos[tiab]) OR ("Metformin"[Mesh]) OR (Metformin[tiab] OR dimethylguanylguanidine[tiab] OR Glucophage[tiab]) OR ("Glucagon-Like Peptide 1/analogs and derivatives"[Mesh] OR "Glucagon-Like Peptide 1/therapeutic use"[Mesh] OR "liraglutide"[Supplementary Concept] OR "exenatide"[Supplementary Concept]) OR (incretin mimetic[tiab] OR exenidin[tiab] OR Exenatide[tiab] OR GLP-1 analogue*[tiab] OR glucagon like peptide-1 analogue*[tiab] OR Liraglutide[tiab] OR GLP-1 receptor analogue*[tiab] OR glucagon-like peptide analogue*[tiab]) OR (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH] OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[Pharmacological Action] OR Protease Inhibitors[MeSH:noexp] OR Enzyme Inhibitors/therapeutic use[MeSH] OR "vildagliptin"[Supplementary Concept] OR "diprotin A"[Supplementary Concept] OR "Linagliptin"[Supplementary Concept] OR "alogliptin"[Supplementary Concept] OR "saxagliptin"[Supplementary Concept] OR "sulphostin"[Supplementary Concept] OR

¹² Tidigare sökningar gjordes innan 2007-12-01, resp. 2008-01-01

"sitagliptin"[Supplementary Concept] OR "LC15-0444"[Supplementary Concept]) OR (Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor*[tiab] OR Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor*[tiab] OR Gliptin*[tiab] OR Tradjenta[tiab] OR Galvus[tiab] OR Januvia[tiab] OR vildagliptin[tiab] OR diprotin A[tiab] OR Linagliptin[tiab] OR alogliptin[tiab] OR saxagliptin[tiab] OR sulphostin[tiab] OR sitagliptin[tiab] OR gemigliptin[tiab]) OR ("Thiazolidinediones/therapeutic use"[Majr] OR (thiazolidinediones[tiab] OR thiazolidinedione[tiab] OR glitazones[tiab] OR glitazone[tiab] OR rosiglitazone[tiab]) OR ("Insulin/therapeutic use"[Mesh] OR (insulin[tiab] NOT Medline[sb]))) AND ("2007/12/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])) AND (("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR (cost*[ti] OR financ*[ti] OR economic*[ti] OR pharmacoconom*[ti] OR pric*[ti] OR qol[ti] OR QALY[tiab] OR quality adjusted*[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR resource utilisation[tiab] OR resource utilization[tiab]))

Insulinbehandling vid typ 1-diabetes

Bedömda rader: B40–B43b, B59, B60

Tillstånd: Typ 1-diabetes (rad B40–B43b, B59),
Typ 1-diabetes där behandling med insulin glargin ger upprepade nattliga hypoglykemier (rad B60)

Åtgärd: Snabbverkande insulinanaloger (rad B40)

Snabbverkande humaninsulin (rad B41)

Medellångverkande NPH-insulin (rad B42)

Långverkande insulinanalog: detemir (rad B43a)

Långverkande insulinanalog: glargin (rad B43b)

Långverkande insulinanalog: degludec (rad B59)

Långverkande insulinanalog: degludec (rad B60)

Jämförelsealternativ: Insulin glargin, insulin detemir, insulin lispro, insulin aspart, NPH-insulin, humaninsulin, insulinanaloger

Sammanfattande bedömning

Underlaget till den hälsoekonomiska bedömningen utgjordes av nio publicerade studier (Valentine m.fl. 2012 [1], Valentine m.fl. 2011 [2], Tunis m.fl. 2009 [3], Cameron m.fl. 2009 [4], Pratoomsoot m.fl. 2009 [5], Palmer m.fl. 2008 [6], Grima m.fl. 2007 [7], Ericsson m.fl. 2013 [8]) samt TLV:s pm för långverkande insulinanaloger.

Hälsoekonomiska modellanalyser som tar hänsyn till förekomst av hypoglykemier fann att långverkande insulinanaloger har en låg till måttlig kostnad per QALY för personer med typ 1-diabetes. Långverkande insulinanaloger är mest kostnadseffektiva för personer som besväras av upprepade hypoglykemier. Tidiga studier och beslutsunderlag baserades på osäkra data kring förekomst och frekvens av hypoglykemier. Senare underlag har inorporerat nya publikationer som redovisar nya data avseende hypoglykemier.

Val mellan alternativa snabbverkande insulinsorter belystes i två internationella studier. Resultaten tyder på att humaninsulin kan ha både högre kostnader och lägre patientnytta jämfört med snabbverkande insulinanaloger. TLV bedömde:

- att insulin glargin var kostnadseffektivt vid introduktionen men angav ingen skattad kostnad per QALY
- att insulin detemir ska jämföras med andra långverkande insulinanaloger och anses likvärdigt med insulin glargin

- att insulin degludec ska jämföras med andra långverkande insulinanaloger och kostar under 160 000 kronor per vunnen QALY jämfört med insulin glargin.

Arbetsmetod

Socialstyrelsen har genomfört en litteratursökning i PubMed samt Cochrane Library avseende hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnader och effekter av insulinbehandling vid typ 1-diabetes. Sökstrategin använde samma sökord för att identifiera tillstånd och åtgärd som den medicinska litteraturgenomgången, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (bilaga 1).

Litteratursökningen genererade 49 referenser. Baserat på granskning av titel och abstrakt för dessa referenser bedömdes åtta studier vara relevanta för fullständig genomgång. Uppdaterade litteratursökningar under augusti och oktober 2014 identifierade sammanlagt 14 ytterligare referenser men ingen av dessa bedömdes relevant för fullständig granskning.

I underlaget ingår också gällande beslutsunderlag från TLV. Dessa underlag i sin helhet kan begäras ut från TLV eller Socialstyrelsen.

Resultat från granskning av artiklar och TLV:s underlag

Artikelgranskning

Resultat från genomgången av studier visar att det finns studier av god kvalitet genomförda i Danmark, Sverige, Finland, Nederländerna, Kanada och Storbritannien. I linje med TLV:s anvisningar för hälsoekonomiska bedömningar inkluderades modellstudier där effektmåttet som rapporterades var kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och där studiekontexten liknar den svenska [9]. Studier från USA exkluderas eftersom principer för ersättning av vårdgivare och prisbild för behandlingar inom sjukvården skiljer sig mellan Sverige och USA. Sju artiklar var publicerade på engelska och en på danska. Dessa redovisas övergripande i tabell 1.

Tabell 1. Översikt över granskade artiklar.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Valentine m.fl. 2012 [1]	Bedöma kostnadseffektiviteten på kort sikt mellan: a) Insulin detemir b) NPH-insulin med avseende på frekvens av mild hypoglykemi. För patienter med typ 1-diabetes i Danmark, Sverige, Finland och Nederländerna. Behandlingseffekterna var skattade från flera olika källor (studie i Storbritannien, Kanada och en meta-analys över kliniska försök). Modellstudie 1 år, ingen diskontering Hälsa- och sjukvårdsperspektiv	Direkta kostnader (kostnad för läkemedel samt kostnad för ett glukosprov för att fånga kostnaden för en händelse av hypoglykemi). Euros. 2010 års priser Årskostnader: a) EUR 545,79 ± 16,54 b) EUR 306,12 ± 57,78	EuroQoL-5D för att mäta QALY. Instrumentet "Hypoglycaemic fear instrument" användes för att fånga kompletterande dimensioner som kan påverka livskvalitet. Data från studier i Kanada och Storbritannien QALY a) vs b) 0,019	Behandling med a) ledde till lägre frekvens av mild hypoglykemi, vilket ledde till förbättrad livskvalitet jämfört med behandling med b). Inkrementell kostnadseffektkvot (ICER) ¹³ i Sverige Kostnad per vunnen QALY: a) vs b) EUR 12 612. Känslighetsanalysen testar ändringar i utilitet p.g.a. hypoglykemi, läkemedelskostnader. En betalningsvilja på EUR 50 000 ger en sannolikhet på 89 % att insulin detemir jämfört med NPH-insulin är kostnadseffektiv.	Begränsat studieperspektiv. Uppföljning av resultat på lång sikt saknas. Data ej från randomiserade studier. Parametrar för studiepopulationen (vikt, ålder) redogörs ej för. Studien är finansierad av Novo Nordisk.
Valentine m.fl. 2011 [2]	Utvärdering av kostnadseffektivitet på lång sikt mellan: a) insulin detemir b) NPH-insulin. a) och b) gavs i kombination med insulin aspart vid måltider för personer med typ 1-diabetes med "basalbolus" behandling i Sverige.	Samhällsperspektiv, 2006 års priser, SEK Direkta kostnader (insulin, nålar, självtest för glukos) med moms: a) SEK 995 025 ± 19 580 vs. b) SEK 968 881 ± 19 769	QALY och levnadsår (LY). UKPDS 62 ¹⁴ kompletterat med andra källor QALY: 8,35 ± 0,11 QALY 7,82 ± 0,10 QALY Levnadsår: 15,02 ± 0,19 år	Hälsa- och sjukvårdsperspektiv: Inkrementell kostnadseffektkvot (ICER): Insulin detemir kostar SEK 49 757 per vunnen QALY jämfört med NPH-insulin. Samhällsekonomiskt perspektiv: När kostnader för produktionsbortfall inkluderas beräknas att insulin detemir medför en kostnadsbesparing och	Endast kombinations terapi med insulin aspart. Kostnader uträknade med moms. Behandlingseffekterna tas från ej randomiserad studie.

¹³ Incremental Cost Effectiveness Ratio

¹⁴ United Kingdom Prospective Diabetes Study

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
	<p>Behandlingseffekterna var skattade från en retrospektiv tvärsnittsstudie av journal-data.</p> <p>Modellstudie (CORE modellen), 50 års tidsperspektiv Diskontering med 3 %.</p>	<p>Indirekta kostnader (nedsatt produktivitet på arbetsmarknaden):</p> <p>a) SEK 2 959 909 ± 64 727 vs b) SEK 3 040 022 ± 62 317</p>	<p>14,88 ± 0,18 år</p> <p>Vunna levnadsår: a) vs b) 0,14</p> <p>Ökning i QALY: a) vs b) 0,53</p>	<p>bättre livskvalitet.</p> <p>Känslighetsanalys ändrar tidsperspektiv, diskontering, förändringar i HbA1c, BMI, händelser av hypoglykemi samt studiepopulations parametrar.</p> <p>Betalningsvilja på SEK 200 000, SEK 300 000, SEK 400 000 ger sannolikheter på 99,3 %, 99,9 % samt 100,0 % att a) jämfört med b) är kostnadseffektivt.</p> <p>Förbättring i QALY drivs av färre händelser av hypoglykemi och färre och senare komplikationer som följd av typ 1-diabetes.</p>	<p>Studien är finansierad av Novo Nordisk A/S.</p>
Tunis m.fl. 2009 [3]	<p>Utvärdering av kostnadseffektivitet mellan: a) insulin detemir b) NPH-insulin för personer med typ 1-diabetes i Kanada.</p> <p>Behandlingseffekterna och baslinjerna togs från en studie (DCCT secondary intervention cohort) och från källor om Kanadas demografi.</p> <p>Modellstudie (CORE-modellen) Tidsperspektiv 60 år Diskontering 5 % per år</p>	<p>Direkta kostnader. 2007 års priser. Kanadensiska dollar (CAD)</p> <p>a) CAD 83 622 ± 4 585 b) CAD 72 016 ± 4 593</p>	<p>Levnadsår: a) 14,436 år b) 14,387 år</p> <p>QALY: a) 9,829 QALY b) 9,354 QALY</p> <p>Vunna levnadsår: a) vs b) 0,049</p> <p>Ökning i QALY: a) vs b) 0,475</p>	<p>Inkrementell kostnadseffektkvot (ICER). Insulin detemir kostar CAD 24 389 per vunnen QALY.</p> <p>Känslighetsanalys ändrar vikterna för utilitet för hypoglykemi och diskonteringsränta.</p> <p>Sannolikheten för att acceptera a) som kostnadseffektiv jämfört med b) med en betalningsvilja på CAD 50 000 per vunnen QALY är 65,2 % för personer med typ 1-diabetes.</p>	<p>Ej samhällsperspektiv. Kanadensiska priser. Studien är finansierad av Novo Nordisk.</p>

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Pratoomsoot m.fl. 2009 [5]	Hälsa- och sjukvårdsperspektiv Utvärdering av kostnadseffektivitet på långsikt för personer med typ 1-diabetes mellan: a) insulin lispro b) humaninsulin i Storbritannien. Behandlingseffekterna och populationsbeskrivningen togs från flera publicerade källor och läkares journaler i England via en databas (The Health Improvement Network). Modellstudie (CORE-modellen) 50 års tidsperspektiv Diskontering med 3,5 % NHS perspektiv (hälsa- och sjukvårdsperspektiv)	NHS perspektiv (direkta kostnader). 2007 årspriser. Livstidskostnad för a) GBP 70 576. b) GBP 72 529.	QALY baserade på UKPDS-baserad studie och litteraturgenomgång QALY: a) 7,60 QALY b) 7,50 QALY	Behandling a) har lägre kostnader och högre livskvalitet än behandling b). Hypoglykemi var en faktor bakom resultaten. Känslighetsanalys belyser antaganden för tidshorison, diskontering, hypoglykemi samt glukoskontroll. Vid en betalningsvilja på GBP 30 000 är sannolikheten att a) jämfört med b) är kostnadseffektiv 83,9%.	Data från många källor ej endast randomiserade studier. Studien är finansierad av Eli Lilly and Company.
Cameron m.fl. 2009 [4]	Utvärdering av kostnadseffektivitet för personer med typ 1-diabetes av: i) insulin aspart vs humaninsulin ii) insulin lispro vs humaninsulin iii) insulin glargin vs NPH-insulin iv) insulin detemir vs NPH-insulin. Behandlingseffekterna från	Direkta kostnader. 2007 årspriser. Kanadensiska dollar, CAD. Diskonterade kostnader: i) insulin aspart CAD 71 551 humaninsulin CAD 72 171 ii) insulin lispro CAD 71 976 Humaninsulin CAD 71 794 iii) insulin glargin CAD 70 751 NPH-insulin CAD 67 328 iv) Insulin detemir CAD	QALY. EuroQol-5D från tvärsnittsstudie i USA. i) insulin aspart 11,016 QALY humaninsulin 10,961 QALY ii) insulin lispro 10,997 QALY humaninsulin 10,991 QALY iii) insulin glargin 11,136 QALY	Beräknad inkrementell kostnadseffektvot (ICER) i) Insulin aspart är kostnadsbesparande jämfört med humaninsulin ii) Insulin lispro kostar CAD 28 996 per QALY jämfört med humaninsulin iii) Insulin glargin kostar CAD 87 932 per QALY jämfört med NPH-insulin iv) Insulin detemir kostar CAD 387 729 per QALY jämfört med NPH-insulin. Med en betalningsvilja av CAD 50 000 per QALY är sannolikheten följande	Ej samhällsperspektiv. Spannet runt sannolikheterna för kostnadseffektivitet pekar på osäkerhet i resultaten. Studien beaktar inte förändringar i riskfaktorerna blodtryck, blodfetter och kroppsvikt.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
	meta-analyser och RCT. Modellstudie (CORE-modellen) Tidsperspektiv 60 år för personer med typ 1 diabetes Diskontering med 5 % Hälsa och sjukvårdsperspektiv	72 714 NPH-insulin CAD 68 370	NPH-insulin 11,097 QALY iv) Insulin detemir 11,045 QALY NPH-insulin 11,034 QALY	för behandlingsalternativen är kostnadseffektiva: i) 68,8 % ii) 51,2 % iii) 42,5 % iv) 29,2 %. Känslighetsanalys som beaktar rädsla för hypoglykemi sänker den skattade kostnaden per QALY: i) fortfarande kostnadsbesparande ii) CAD 11 17 per QALY iii) CAD 17 225 per QALY iv) CAD 25 666 per QALY. Känslighetsanalys utförs också för att utvärdera effekten av samma modellstartvärde för HbA1c mellan grupperna och ger en högre kostnad per vunnen QALY.	
Palmer m.fl. 2008 [6]	Utvärdering av kostnadseffektivitet på långsikt för personer med typ 1-diabetes i Danmark mellan: a) insulinanaloger (insulin detemir och insulin aspart) b) humaninsulin. Behandlingseffekterna från metaanalyser och RCT. CORE modellen, livsperspektiv Diskontering med 3 % Hälsa-och sjukvårdsperspektiv	Direkta kostnader. Svenska kronor, SEK. 2006 års priser. Diskonterade kostnader: a) SEK 755 637 b) SEK 726 561.	QALY. Livskvalitetsvikter från UKPDS studien. a) 8,93 b) 8,41	Behandling a) kostar 55 867 kronor per vunnen QALY jämfört med behandling b). Sannolikheten att a) jämfört med b) är kostnadseffektivt vid en betalningsvilja på 150 000 kr/QALY är 94 %. Känslighetsanalys utförs som ändrar tidshorisonten, risken för hypoglykemi, behandlingarkostnader samt HbA1c. Behandling av komplikationer driver upp kostnaden.	Ej samhällsperspektiv.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Grima m.fl. 2007 [7] B42, B43	Utvärdering av kostnadseffektivitet på lång sikt för personer med typ 1-diabetes i Kanada mellan: a) insulin glargin b) NPH-insulin. Biomarkörer för patienter tas från UKPDS studien. Modellstudie för fyra subgrupper beroende på HbA1c vid modellstart: 7–8 %, 8–9 %, 9–10 % samt > 10 %. Tidsperspektiv 36 år 5 % diskontering Hälsa- och sjukvårdsperspektiv	Direkta kostnader. Kanadensiska dollar, CAD. 2005 års priser. CAD 29 945–73 645 beroende på HbA1C vid modellstart CAD 32 144–74 650 beroende på HbA1C vid modellstart	QALY a) 10,44–10,87 beroende på HbA1C vid modellstart b) 10,51–10,93 beroende på HbA1C vid modellstart	Viktad inkrementell kostnadseffektkvoten (ICER) för fyra nivåer för HbA1c vid modellstart. Insulin glargin kostade CAD 20 799 per vunnen QALY jämfört med NPH-insulin. Känslighetsanalys visar att resultaten är känsliga för kostnader för behandling av diabetes samt effektiviteten av insulin glargin. Kostnaden per vunnen QALY varierade mellan CAD 7 875 och 143 178 i känslighetsanalysen.	Ej samhällsperspektiv. Kanadensiska priser. Annan diskonteringsränta än den svenska. Studien är finansierad av Sanofi Aventis Canada.
Ericsson m.fl. 2013 [8]	Utvärdering av kostnadseffektivitet av: a) insulin degludec b) insulin glargin för personer med typ 1-diabetes i Sverige. Behandlingseffekter och daglig dos hämtas från metaanalyser baserade på kliniska prövningar med degludec. Modellstudie 1 års perspektiv Ingen diskontering	Samhällsperspektiv, 2012 års priser, Svenska kronor, SEK. Direkta kostnader (förbrukning av insulin, glukosprov, nålar, kostnader för hypoglykemi) samt indirekta kostnader (produktivitet) a) SEK 18 408 b) SEK 17 530.	Livskvalitetsmätning med "time trade-off"-metoden på i grundanalysen för patienter med hypoglykemi. Minskningen i livskvalitet p.g.a. dagliga glukosmätningar tas från en brittisk källa. Minskning i livskvalitet p.g.a. fixerade tider för administrering av insulin glargin tas från en studie som analyserar Sverige, Kanada och Storbritannien.	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Kostnad per vunnen QALY: a) vs b) 19 766 kronor Känslighetsanalys tar i beaktande dosen av insulin, hypoglykemi, antal glukosprov, dödlighet p.g.a. hypoglykemi, minskning i livskvalitet p.g.a. begränsad flexibilitet i läkemedelsanvändning. Känslighetsanalysen visar att resultaten är känsliga för antaganden om antal hypoglykemihändelser. Probabilistisk känslighetsanalys.	Begränsat tidsperspektiv. Förändringar i annan vårdkonsumtion analyseras ej. Studien är finansierad av Novo Nordisk.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
			a) 0,306 QALY b) 0,261 QALY		

TLV:s underlag

Socialstyrelsen inkluderar också, TLV:s, promemorior (pm) som ligger till grund för verkets beslut om produkten ska ingå i läkemedelsförmånen. I dessa underlag sammanställer TLV kunskapsläget avseende behandlingseffekt baserat på kliniska prövningar samt redogör för metod för och resultat från kostnadseffektsberäkningar som inkommit från företagen i deras ansökningar samt TLV:s hälsoekonomiska bedömning. Följande pm ingick i underlaget:

- insulin glargin (TLV pm beslut dnr 444/2002)
- insulin detemir (TLV pm beslut dnr 204/2007)
- insulin degludec (TLV pm beslut dnr 344/2013).

Underlagen i sin helhet kan begäras ut från TLV.

I TLV:s pm används NPH-insulin som jämförelsealternativ till insulin glargin, medan insulin detemir jämförs med både NPH-insulin och insulin glargin. I båda fallen saknade underlagen från företagen analyser med ett samhällsekonomiskt perspektiv. Insulin degludec jämfördes med långverkande insulinanaloger och insulin glargin både med ett samhällsekonomiskt och med ett snävare hälso- och sjukvårdsperspektiv.

Kostnad per vunnen QALY i granskade artiklar och TLV:s underlag

Av de åtta granskade studierna använde sex ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och beaktade inte eventuella värden och kostnader som kan uppstå i andra sektorer till följd av val av insulinsort vid behandling av typ 1-diabetes. I artiklarna jämfördes behandling med en eller flera insulinsorter med behandling med annan insulinsort. Insulin glargin och insulin detemir jämfördes med NPH-insulin. Insulin aspart och insulin lispro jämfördes med snabbverkande humaninsulin. En studie jämförde insulin detemir respektive insulin aspart med humaninsulin.

En brittisk och en kanadensisk studie har jämfört snabbverkande humaninsulin med snabbverkande insulinanaloger [4, 5]. I de granskade studierna har insulin lispro en lägre kostnad och större QALY-vinst jämfört med humaninsulin. Vid typ 1-diabetes har insulin aspart en låg till måttlig kostnad jämfört med humaninsulin. Skillnader i relativpriser medför att studieresultaten inte är direkt överförbara till svenska förhållanden.

Det hälsoekonomiska underlaget avseende långverkande insulinanaloger jämfört NPH-insulin utgörs av fem artiklar som avser svenska [1, 2], danska [1], finska [1], holländska [1] och kanadensiska [3, 4, 7] förhållanden. Samtliga artiklar redovisar resultat från modellstudier. Modellanalyserna utgår från kliniska prövningar där båda insulinsorterna visar god effekt på glukoskontroll. Skillnaden mellan de alternativa insulinbehandlingarna ligger i de antaganden som görs avseende förekomst och frekvens av hypoglykemi. En studie modellerar betydelsen av rädsla för hypoglykemi [4]. Vid en direkt översättning och utan justering för skillnader i priser och kostnader på grund av studiekontext tycks den beräknade kostnaden per QALY för långverkande insulinanaloger (insulin detemir eller insulin glargin) jämfört med NPH-insulin skilja mellan studierna. I fyra av studierna redovisas en låg till måttlig

kostnad per QALY [1-3, 7] och i ett fall hade långverkande insulinanaloger lägre kostnader och högre livskvalitet [5]. En studie genomfördes av Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH, som är en icke-vinstdrivande organisation som förser beslutsfattare med evidensbaserade underlag, analys och beslutsrekommendationer [4]. Resultaten i den studien visar att långverkande insulinanaloger jämfört NPH-insulin genererar en hög kostnad per QALY i grundanalysen medan i känslighetsanalysen halveras kostnaden per QALY då hänsyn tas till negativa effekter på kostnader och nytta till följd av hypoglykemier.

Två studier är baserade på svenska förhållanden och använder svenska priser [1, 2] och två på data från Danmark och Finland [1, 6]. En studie [1] är begränsad till ett år medan sex studier analyserar kostnadseffektivitet på längre sikt [2-7].

TLV:s underlag för insulin glargin, insulin detemir och insulin degludec spänner över ett decennium och skiljer sig åt avseende detaljeringsgraden i redovisningen. Detta återspeglas i vilka resultat som återges nedan.

Snabbverkande humaninsuliner och snabbverkande insulinanaloger

Två av de granskade artiklarna analyserade snabbverkande insulinanaloger jämfört med snabbverkande humaninsulin [4, 5].

Pratoomsoot m.fl. 2009 [5] utvärderade kostnadseffektiviteten av insulin lispro jämfört med humaninsulin med den validerade och publicerade CORE-modellen. Studien tillämpade ett hälso- och sjukvårdsperspektiv vilket innebär att de inte beaktar kostnader för produktionsbortfall, något som efterfrågas av svenska myndigheter som Socialstyrelsen och TLV. Behandlingseffekterna och baslinjerna togs från flera publicerade källor samt patientjournaler i Storbritannien. Resultaten visade att insulin lispro hade lägre kostnader och bättre patientnytta jämfört med humaninsulin. Studien använder brittiska priser. Insulin lispro och humaninsulin ges i basal-bolus terapi med NPH-insulin. Medeldoserna anges i studien och ett medelpris per år. I behandlingskosten ingår kostnader för insulin samt egenkontroll av blodglukosvärden. Det är inte möjligt att utifrån det som rapporteras i artikeln göra en översättning till kostnader för svenska förhållanden.

Cameron m.fl. [4] redovisade resultaten från studien av CADTH där man skattade kostnadseffektiviteten av insulinanalogerna insulin aspart och insulin lispro mot snabbverkande humaninsulin med den validerade och publicerade CORE-modellen. Analysen använde ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och beaktade enbart direkta sjukvårdskostnader. Behandlingseffekterna baserades på meta-analyser och RCT. Studien hämtade livskvalitetsvikter baserade på livskvalitetsinstrumentet EQ-5D (www.euroqol.se) från en amerikansk studie. Resultaten visade att insulin aspart för personer med typ 1-diabetes gav fler QALY och ett lägre HbA1c-värde till ett lägre totalpris än humaninsulin. Insulin lispro resulterade i ett lägre blodsockervärde än humaninsulin med en måttlig kostnad per vunnen QALY (CAD 28 996 per vunnen QALY). Känslighetsanalysen visar också att det finns osäkerhet kring resultaten då den inkrementella kostnadseffektkvoten (ICER) ändras när förekomst av hypoglykemi och HbA1c varierar. Studien använder sig av kanadensiska priser. Den rådande svenska prisbilden jämfört med den som

rapporteras i studien kan ses i tabell 2 nedan. Priset på insulin baseras på priset på förfylld injektionspenna 5 x 3 ml. Priset för insulin aspart baseras på injektionsvätska, suspension i förfylld injektion. De svenska priserna avser december 2013.

Tabell 2. Priser för insulin i Kanada [4] och i Sverige.

	Dygnsdos*	Pris studie Svenska kronor (kanadensiska dollar**)	Pris Sverige Lägsta (me- dian)
Insulin lispro dos A10AB04	36 IU	6,84 (1,12)	6,77 (8,99)
Humaninsulin dos A10AB01	47 IU	6,23 (1,02)	10,20 (10,20)
Insulin aspart dos A10AD05	36 IU	6,72 (1,10)	8,45 (8,47)
NPH-insulin dos A10AC01	23 IU	3,11 (0,51)	3,82 (4,31)

*medelvikt enligt artikeln är 69 kg.

**Växelkursen för 1 CAD är 6,11 i december 2013.

Tabell 2 visar att relativpriserna för olika insulintyper skiljer mellan kontexten där studien genomfördes (Kanada) och den svenska kontexten. Exempelvis är insulin aspart 25 procent dyrare än insulin lispro i Sverige, men 2 procent billigare i Kanada. Humaninsulin är dyrast i Sverige, men billigare än insulin lispro och insulin aspart i Kanada. I båda länderna har NPH-insulin lägst kostnad per dygn bland annat till följd av att dosen också är lägst med denna insulintyp. Dessa skillnader i relativpriser medför att studieresultaten inte är direkt överförbara till svenska förhållanden.

Långverkande insulinanaloger och NPH-insulin

Fem av de granskade artiklarna jämförde långverkande insulin med medellångverkande NPH-insulin [1-4, 7]. Två av artiklarna belyser svenska priser och förhållanden [1, 2]. En studie tillämpar ett samhällsperspektiv [2]. Samtliga studier förutom [1] skattar kostnadseffektiviteten på lång sikt [2-4, 7].

Tre av studierna [1-3] är modellstudier med syfte att bedöma kostnadseffektiviteten av insulin detemir jämfört med NPH-insulin. Antaganden om hur hypoglykemier påverkar den skattade förväntade livskvaliteten i de tre studierna. Valentine m.fl. 2012 [1] avser fyra länder (Finland, Sverige, Nederländerna, Danmark). Studien rapporterar att insulin detemir kostar EUR 12 612 per vunnen QALY jämfört med NPH-insulin. Studien har ett begränsat hälso- och sjukvårdsperspektiv och analysen genomförs med 1 års tidsperspektiv.

Både Valentine m.fl. 2011 och Tunis m.fl. 2012 [2, 3] använde den publicerade och validerade CORE-modellen för att utvärdera insulin detemir jämfört med NPH-insulin på lång sikt (50 respektive 60 år). I Valentine m.fl. [2] skattades kostnadseffektiviteten för insulin detemir i kombination med insulin aspart jämfört med NPH-insulin i kombination med insulin aspart vid måltider i Sverige. Studien visade att sänkningen av livskvalitet till följd av hypoglykemier var drivande bakom resultaten för kostnadseffektivitet. I analysen antogs NPH-insulin i genomsnitt medföra 35,5 milda hypoglykemier per år medan denna frekvens var 26,3 per år med långverkande insulinanaloger. En högre frekvens av hypoglykemier sänkte den förväntade diskonterade

livskvaliteten med 0,03 QALY i en analys med 1 års tidshorisont. Studien använde ett samhällsperspektiv, svenska priser och en diskonteringsränta på 3 procent enligt TLV:s riktlinjer för hälsoekonomiska utvärderingar [9]. Studien beräknade att kostnaden per QALY för insulin detemir var 49 757 kronor jämfört med NPH-insulin i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. I ett samhällsperspektiv var insulin detemir kostnadsbesparande.

Behandlingseffekterna var skattade baserat på observationsdata vilket kan medföra en osäkerhet om patientgruppsselektion jämfört med resultat baserade på randomiserade studier.

Tunis m.fl. [3] är en modellstudie som utvärderar kostnadseffektivitet av insulin detemir jämfört med NPH-insulin i Kanada. Studien tillämpar ett hälso- och sjukvårdsperspektiv, använder kanadensiska priser och hämtar behandlingseffekterna från flera källor. I analyserna antogs medellångverkande humaninsulin medföra 0,80 allvarliga hypoglykemier medan denna frekvens var 0,20 för långverkande insulinanaloger [3]. Kostnaden per QALY för insulin detemir jämfört med NPH-insulin var CAD 24 389 per QALY.

Studien av kanadensiska CADTH använde CORE-modellen för att jämföra insulinanaloger med humaninsulin för behandling vid typ 1-diabetes [4]. Studien fann att kostnaden per QALY vid användning av insulin glargin i stället för NPH-insulin var CAD 87 932 per QALY. Behandling med insulin detemir i stället för NPH-insulin gav en hög kostnad per QALY (CAD 387 729). Cameron m.fl. [4] fann att antagande om patienters uppfattning av förekomst av hypoglykemi hade stor påverkan på den skattade kostnadseffektiviteten. Vid en direkt översättning av kostnad per QALY utan justeringar för skillnader i prisbild ändrades resultatet från en hög kostnad per QALY för långverkande analoger, jämfört med NPH-insulin då hypoglykemier inte beaktas, till låg till måttlig kostnad per QALY om hypoglykemier beaktas. Artikeln redovisade beräknad kostnadseffektivitet för långverkande insulinanaloger jämfört med NPH-insulin både med och utan antagande att hypoglykemier påverkar patienternas livskvalitet. I grundanalysen där man inte inkluderade negativa effekter av hypoglykemi kostade långverkande insulinanaloger CAD 87 932– 387 729 per vunnen QALY jämfört med NPH-insulin, medan kostnaden per QALY i känslighetsanalysen minskade till CAD 25 666 per QALY för insulin detemir vs NPH-insulin respektive CAD 17 225 per QALY för insulin glargin vs NPH-insulin.

Grima m.fl. [7] utvärderar kostnadseffektiviteten av insulin glargin jämfört med NPH-insulin i Kanada. Studien använder en modell och ett tidsperspektiv på 36 år. Kostnader skattas i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv till CAD 20 799 per vunnen QALY. Studien begränsas av att kanadensiska priser används och att kostnader inte skattas fram utifrån ett samhällsperspektiv.

TLV bedömde år 2002 att insulin glargin var kostnadseffektivt jämfört med NPH-insulin för personer med typ 1-diabetes. År 2007 bedömde TLV att insulin detemir och insulin glargin kunde anses likvärdiga avseende patientnytta och kostnader. TLV:s pm för insulin detemir särskiljer inte presentationen av resultat för typ 1- och typ 2-diabetes. Insulin degludec jämfördes inte med NPH-insulin.

Långverkande insulinanaloger i jämförelse med varandra

En granskad studie redovisade skattad kostnadseffektivitet för insulin degludec jämfört med insulin glargin [8]. Med ett ettårigt studieperspektiv fann författarna att insulin degludec kostade omkring 20 000 kronor per vunnen QALY jämfört med insulin glargin för personer med typ 1-diabetes. Analyserna i denna studie förefaller utgöra underlag även till TLV:s pm för insulin degludec. Modellen belyser skillnader i hypoglykemier, flexibilitet och blodsockermätningar samt konsekvenser för kostnader och patientnytta av dessa. Valet av modelldesign motiveras av att de kliniska prövningarna visar likvärdig effekt på HbA1c för olika långverkande insulinanaloger, varför det inte förväntas bli skillnader mellan behandlingsarmarna avseende utveckling av diabeteskomplikationer på lång sikt. TLV:s bedömning var att insulin degludec har en kostnad som understiger 160 000 kronor per QALY jämfört med insulin glargin.

Eftersom insulin glargin var den första långverkande insulinanalogen har den utgjort referensbehandling för senare introducerade långverkande insulinanaloger. År 2007 bedömde TLV att insulin detemir och insulin glargin kunde anses likvärdiga avseende patientnytta och kostnader.

Slutsatser

Hälsoekonomiska modellanalyser som tar hänsyn till förekomst av hypoglykemier fann att långverkande insulinanaloger har en låg till måttlig kostnad per QALY för personer med typ 1-diabetes. Långverkande insulinanaloger är mest kostnadseffektiva för personer som besvärades av upprepade hypoglykemier. Tidiga studier och beslutsunderlag baserades på osäkra data kring förekomst och frekvens av hypoglykemier. Senare underlag har inorporerat nya publikationer som redovisar nya data avseende hypoglykemier.

Val mellan alternativa snabbverkande insulinsorter belystes i två internationella studier. Resultaten tyder på att humaninsulin kan ha både högre kostnader och lägre patientnytta jämfört med snabbverkande insulinanaloger. TLV:s bedömde

- att insulin glargin var kostnadseffektivt vid introduktionen men angav ingen skattad kostnad per QALY
- att insulin detemir ska jämföras med andra långverkande insulinanaloger och anses likvärdigt med insulin glargin
- att insulin degludec ska jämföras med andra långverkande insulinanaloger och kostar under 160 000 kronor per vunnen QALY jämfört med insulin glargin.

Referenser

1. Valentine, WJ, Jendle, J, Saraheimo, M, Thorsteinsson, B, Pollock, RF, Lammert, M. Evaluating the cost-effectiveness of reduced mild hypoglycaemia in subjects with Type 1 diabetes treated with insulin detemir or NPH insulin in Denmark, Sweden, Finland and the Netherlands. *Diabet Med.* 2012; 29(3):303-12.
2. Valentine, WJ, Aagren, M, Haglund, M, Ericsson, A, Gschwend, MH. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in Sweden. *Scandinavian journal of public health.* 2011; 39(1):79-87.

3. Tunis, SL, Minshall, ME, Conner, C, McCormick, JI, Kapor, J, Yale, JF, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(5):1273-84.
4. Cameron, CG, Bennett, HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ.* 2009; 180(4):400-7.
5. Pratoomsoot, C, Smith, HT, Kalsekar, A, Boye, KS, Arellano, J, Valentine, WJ. An estimation of the long-term clinical and economic benefits of insulin lispro in Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2009; 26(8):803-14.
6. Palmer, AJ, Lammert, M, Hermansen, K. [Health economic consequences of insulin analogues in the treatment of type 1 diabetes in Denmark]. *Ugeskrift for laeger.* 2008; 170(15):1250-4.
7. Grima, DT, Thompson, MF, Sauriol, L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. *Pharmacoeconomics.* 2007; 25(3):253-66.
8. Ericsson, A, Pollock, RF, Hunt, B, Valentine, WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *Journal of medical economics.* 2013; 16(12):1442-52.
9. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:LFNAR 2003:2

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-05-31 Uppdaterad 2014-08-28			
Ämne: NR Diabetes Hälsoekonomi			
Snabbverkande insulinanaloger, Snabbverkande humaninsulin, Medellångverkande NPH-insulin och Långverkande insulinanaloger (B40–B43)			
Sökning gjord av: Christian Linders/Edith Orem			
På uppdrag av: Claes-Göran Östenson och Hans Liedholm/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	"Insulin, Short-Acting"[Mesh]	(1040) 1134
2.	FT	(insulin AND "short acting")	(601) 652
3.	FT	(insulin AND lispro)	(957) 1027
4.	FT	(insulin AND aspart)	(752) 890
5.	MeSH	"Insulin, Long-Acting"[Mesh]	(2471) 2676
6.	FT	(insulin AND lente)	(286) 289
7.	FT	(insulin AND semilente)	(20) 20
8.	FT	(insulin AND ultralente)	(182) 184
9.	FT	"intermediate-acting insulin"	(217)

			228
10.	FT	("neutral protamine Hagedorn" OR "humulin n" OR "novolin n" OR "novolin nph" OR "isophane insulin")	(1561) 1649
11.		1. OR 2. OR 3. OR 4. OR 5. OR 6. OR 7. OR 8. OR 9. OR 10.	(4711) 5128
12.	MeSH	"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	(57876) 60685
13.	FT	((diabetes OR diabetic) AND ("type i" OR "type 1"))	(73585) 78806
14.		12. OR 13.	(73844) 79084
15.		11. AND 14.	(1661) 1769
16.		15. AND Filters: Publication date from 2008/01/01 15. AND Filters: Publication date from 2012/07/01	(443) 168
Ekonomi			
17.	MeSH	("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])	(702795) 747747
18.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab]	(467271) 522504
19.		17. OR 18.	(998003) 1086342
20.		16. AND 19.	(49) 12

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2013-05-31
Uppdaterad 2014-08-28

Ämne: NR Diabetes Hälsoekonomi

Snabbverkande insulinanaloger, Snabbverkande humaninsulin, Medellångverkande NPH-insulin och Långverkande insulinanaloger (B40–B43)

Sökning gjord av: Christian Linders/Edith Orem

På uppdrag av: Claes-Göran Östenson och Hans Liedholm/Erik Åhlin

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Insulin, Short-Acting] explode all trees	(401) 440
2.	FT/TI, AB, KW	insulin and "short acting":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(129) 158
3.	FT/TI, AB,	insulin and lispro:ti,ab,kw (Word variations have	(321)

	KW	been searched)	397
4.	FT/TI, AB, KW	insulin and aspart:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(263) 374
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Insulin, Long-Acting] explode all trees	(574) 653
6.	FT/TI, AB, KW	insulin and lente:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(40) 41
7.	FT/TI, AB, KW	insulin and semilente:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(5) 6
8.	FT/TI, AB, KW	insulin and ultralente:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(65) 65
9.	FT/TI, AB, KW	intermediate-acting insulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(84) 91
10.	FT/TI, AB, KW	"neutral protamine Hagedorn" or "humulin n" or "novolin n" or "novolin nph" or "isophane insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(149) 204
11.		1, OR 2. OR 3. OR 4. OR 5. OR 6. OR 7. OR 8. OR 9. OR 10	(1121) 1376
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	(2987) 3219
13.	FT/TI, AB, KW	(diabetes or diabetic) and ("type i" or "type 1"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(3980) 4567
14.		12. OR 13.	(3980) 4567
15.		11. AND 14.	(461) 542
16.		15. from 2008 15. Publication Year from 2012	(104) 75
Ekonomi			
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	(21292) 24375
18.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	(19267) 21355
19.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	(1648) 1958
20.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	(1255) 1481
21.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	(3018) 3649
22.	FT/TI, AB, KW	cost or costs or "cost-effectiv*" or financial* or economic* or pharmaco-economic* or price* or pricing or qol or QALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(40050) 47961
23.		17. OR 18. OR 19. OR 20. OR 21. OR 22.	(43235) 51614
24.		16. AND 23.	(11:) (CDSR/1) (DARE/0) (HTA/0) (EED/7) (Central/3)

			5: CDSR/0 DARE/0 HTA/0 EED/4 Central/1
--	--	--	---

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-10-14			
Ämne: insulin degludec (rad B59, B61a) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Natalia Berg/Christian Linders/Edith Orem			
På uppdrag av: Elin Linnarsson/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"insulin degludec" [Supplementary Concept] AND "Insulin, Long-Acting"[Mesh]	62
2.	FT	("ultra-long-acting" OR "ultra longacting" OR "ultra-long acting") AND insulin*[tiab]	46
3.	FT	degludec[tiab]	118
4.		1. OR 2. OR 3.	138
5.		4. AND Filters: Publication date from 2012/07/01	112
Ekonomi			
6.	MeSH	"Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	752567
7.	FT	cost*[ti] OR financ*[ti] OR economic*[ti] OR pharmacoeconom*[ti] OR pric*[ti] OR qol[ti] OR QALY[tiab] OR quality adjusted*[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR resource utilisation[tiab] OR resource utilization[tiab]	144744
8.		6. OR 7.	795050
9.		5. AND 8.	4

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])

för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**))

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-10-14

Ämne: Insulin degludec Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Natalia Berg/Christian Linders/Edith Orem			
På uppdrag av: Elin Linnarsson/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	FT/TI, AB, KW	insulin degludec or degludec or insulin and ("ultra-long-acting" or "ultra longacting" or "ultralong acting"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	46
Ekonomi			
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	24399
3.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	21377
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	1961
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	1483
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	3653
7.	FT/TI, AB, KW	cost* or financ* or economic* or pharmacoconom* or pric* or qol or QALY or "quality adjusted*" or "willingness to pay" or "resource utilisation" or "resource utilization":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	53994
8.		2. OR 3. OR 4. OR 5. OR 6. OR 7.	53994
9.		1. AND 8. Publication Year from 2012	4: CDSR/0 DARE/0 HTA/0 EED/2 Central/2

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Insulinbehandling vid typ 2-diabetes

Bedömda rader: B46, B47a–c, B48a–b, B61a

Tillstånd: Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med hypoglykemier (rad B46), Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll där NPH-insulin som basinsulin ger upprepade hypoglykemier (rad B47a–b), Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll där insulin glargin som basinsulin ger upprepade nattliga hypoglykemier (rad B47c), Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med nattliga hypoglykemier (rad B48a–b), Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med nattliga hypoglykemier (rad B61a)

Åtgärd: Medellångverkande NPH-insulin (rad B46)
Långverkande insulinanalog: detemir (B47a)
Långverkande insulinanalog: glargin (rad B47b)
Långverkande insulinanalog degludec (rad B47c)
Långverkande insulinanalog: detemir (rad B48a)
Långverkande insulinanalog: glargin (rad B48b)
Långverkande insulinanalog: degludec (rad B61a)

Jämförelsealternativ: Medellångverkande NPH-insulin, långverkande insulinanaloger, tvåfasinsulin, exenatid

Sammanfattande bedömning

Resultaten från de granskade artiklarna och TLV:s beslutsunderlag pekade på en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY för insulin detemir och insulin glargin jämfört med NPH-insulin för personer som besväras av upprepade hypoglykemier. För personer med besvär med hypoglykemier vid annan insulinbehandling bedömer TLV att insulin degludec har en måttlig kostnad per QALY jämfört med insulin glargin. Modellanalysernas resultat var känsliga för vilka antaganden som gjordes om förekomst av och kostnader för hypoglykemier.

Det hälsoekonomiska underlaget för insulin glargin jämfört med tvåfasinsulin är begränsat. Studierna beräknar att tvåfasinsulin är mer effektivt och mindre kostsamt än insulin glargin.

Tre av studierna speglar svenska förhållanden och för övriga studier går det inte att direkt avgöra hur den skattade inkrementella kostnadseffektiviteten skulle påverkas om svenska priser och förhållandens tillämpades.

Underlaget till den hälsoekonomiska bedömningen utgörs av 12 publicerade studier (Cameron m.fl. 2009 [1], Grima m.fl. 2007 [2], Goodall m.fl. 2008 [3], McEwan m.fl. 2007 [4], Tunis m.fl. 2009 [5], Tunis m.fl. 2010 [6], Ridderstråle m.fl. 2013 [7], Ericsson m.fl. 2013 [8], Pollock m.fl. 2013 [9], Beudet m.fl. 2011 [10], Brown m.fl. 2014 [11], Evans m.fl. 2014 [12]) samt beslutsunderlag från TLV (dnr 444/2002; dnr 204/2007; dnr 344/2013).

Arbetsmetod

Socialstyrelsen har genomfört en litteratursökning i PubMed samt Cochrane Library avseende hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnader och effekter av insulinbehandling vid typ 2-diabetes. Sökstrategin använde samma sökord för att identifiera tillstånd och åtgärd som den medicinska litteraturgenomgången, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar.

Litteratursökningen genererade 234 referenser. Baserat på granskning av titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 10 studier vara relevanta för fullständig genomgång. En uppdaterad litteratursökning i oktober 2014 genererade 38 referenser varav två bedömdes vara relevanta för fullständig genomgång.

I underlaget ingår också gällande beslutsunderlag från TLV för långverkande insulinanaloger. Dessa underlag i sin helhet kan begäras ut från TLV eller Socialstyrelsen.

Resultat från granskning av artiklar och TLV:s underlag

Artikelgranskning

Resultat från genomgången av studier visar att det finns studier av god kvalitet genomförda i Sverige, Finland, Danmark, Norge, Kanada och Storbritannien. I linje med TLV:s anvisningar för hälsoekonomiska bedömningar inkluderades modellstudier där effektmåttet som rapporterades var kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och där studiekontexten liknar den svenska [13]. Studier från USA exkluderas eftersom principer för ersättning av vårdgivare och prisbild för behandlingar inom sjukvården skiljer sig mellan Sverige och USA. De 12 granskade studierna redovisas övergripande i tabell 1.

Tabell 1. Översikt över granskade studier

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
Cameron m.fl. 2009 [1]	Utvärdering av kostnadseffektivitet för personer med typ 1 och typ 2-diabetes av: i) insulin aspart vs humaninsulin ii) insulin lispro vs humaninsulin iii) insulin glargin vs NPH-insulin iv) insulin detemir vs NPH-insulin. Behandlingseffekterna från meta-analyser och RCT. Modellstudie (CORE-modellen) Tidsperspektiv 35 år för personer med typ 2-diabetes Diskontering med 5 % Hälsa och sjukvårdsperspektiv	Direkta kostnader. 2007 års priser. Kanadensiska dollar (CAD). Diskonterade kostnader: i) insulin aspart CAD 63 792 ¹⁵ humaninsulin CAD 63 459 ii) insulin lispro CAD 66 274 humaninsulin CAD 65 490 iii) insulin glargin CAD 67 132 NPH-insulin CAD 62 187 iv) insulin detemir CAD 65 749 NPH-insulin CAD 59 228	QALY. EuroQol-5D från tvärsnittsstudie i USA i) insulin aspart 5,899 QALY humaninsulin 5,884 QALY ii) insulin lispro 5,773 QALY humaninsulin 5,767 QALY iii) insulin glargin 5,806 QALY NPH-insulin 5,798 QALY iv) Insulin detemir 5,944 QALY NPH-insulin 5,978 QALY	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER: i) CAD 22 488 per QALY ii) CAD 130 865 per QALY iii) ICER CAD 642 994 per QALY. NPH-insulin har lägre kostnader och bättre effekt. Med en betalningsvilja av CAD 50 000 per QALY är sannolikheten följande för behandlingsalternativen är kostnadseffektiva: i) 52,3 % ii) 46,3 % iii) 25,1 % iv) 10,8 %. Känslighetsanalys som beaktar rädsla för hypoglykemi visar följande, ICER i) CAD 4429 per QALY ii) CAD 12 115 per QALY iii) CAD 73 989 per QALY iv) CAD 234 606 per QALY.	Ej samhällsperspektiv. Spannet runt sannolikheterna för kostnadseffektivitet pekar på osäkerhet i resultaten. Skillnader mellan preparaten i blodtryck, blodfetter och kroppsvikt modelleras ej specifikt i analysen.
Grima m.fl. 2007 [2] B42, B43	Utvärdering av kostnadseffektivitet på långsikt för personer med typ 2-diabetes i Kanada mellan:	Direkta kostnader. 2005 års priser. Kanadensiska dollar, CAD. a) CAD 33 972–57 093	Livskvalitetsvikter med "Quality of Well Being Index" och UKPDS-studien a) 9,57–10,49	ICER viktad för olika HbA1c värden (7–8 %, 8–9 %, 9–10 % samt > 10 %) per vunnen QALY för a) vs b) var CAD 8 618 för typ 2-diabetes.	Både typ 1- och typ 2-diabetes men separata analyser. Ej samhällsperspektiv.

¹⁵ Kanadensisk dollar = CAD, Brittiskt pund = GBP, Svenska kronor = SEK.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
	a) insulin glargin b) NPH-insulin Patienter med HbA1c mellan 7 % och > 10 % Biomarkörer för patienter tas från UKPDS-studien. Modellstudie, tidsperspektiv 36 år Diskontering med 5 % Hälsa-och sjukvårdsperspektiv	b) CAD 30 662–57 413	b) 9,32–10,27	Känslighetsanalys visar att resultaten är känsliga för kostnader för behandling av diabetes samt effektiviteten av insulin glargin. ICER mellan CAD 620–CAD 63 581 i känslighetsanalysen.	Kanadensiska priser. Annan diskonteringsränta än den svenska. Studien är finansierad av Sanofi Aventis Canada.
Goodall m.fl. 2008 [3]	Utvärdering av klinisk effekt samt kostnadseffektivitet av: a) tvåfasinsulin aspart 70/30 (Blasp) b) insulin glargin För personer med typ 2-diabetes som inte tidigare behandlats med insulin i Sverige. Behandlingseffekterna var skattade från en randomiserad klinisk 28-veckors studie med 233 patienter i USA. En del data från vårdprogram i Sverige. Modellstudie (CORE mo-	Direkta kostnader Känslighetsanalys med indirekta kostnader Svenska kronor, SEK, 2006 års priser Total kostnad: a) SEK 396 475 b) SEK 406 842	QALY från publicerad studie: a) 9,16 QALY b) 8,96 QALY	Behandling a) är mer effektiv och kostar mindre jämfört med b) i alla simuleringar förutom när skillnader i HbA1c mellan behandlingarna inte varade i 15 år samt när simuleringen gjordes över en femårsperiod. Känslighetsanalysen med indirekta kostnader pekar på att kostnadsbesparingen ökar med a) jämfört med b) när samhällsperspektiv tillämpas och produktivitet tas i beaktande.	Huvudresultat hade ej samhällsperspektiv. Studien är finansierad av Novo Nordisk.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
	dellen) 35 års tidsperspektiv Diskontering med 3 %				
McEwan m.fl. 2007 [4]	Utvärdering av kostnadseffektivitet av: a)insulin glargin b)NPH-insulin För personer med typ 2-diabetes i kombinationsterapi samt monoterapi. Behandlingseffekterna var skattade från randomiserade kliniska studier.	Direkta kostnader, 2005 års priser. Skillnader i risk för hypoglykemi varierar: a)GBP 6 021 878 b)GBP 4 907 596. Modell där HbA1C varierar: a)GBP 6 433 160 b)GBP 4 892 492	QALY från UKPDS studie eller HODaR databas. Skillnader i risk för hypoglykemi varierar: a)7 797 QALY b)7 686 QALY Modell där HbA1C varierar: a)7 787 QALY b)7 676 QALY för NPH-insulin	ICER för a) jämfört med b) var GBP 10 037 per QALY i en simulering för risken för hypoglykemi förändrades. ICER för a) jämfört med b) var GBP 13 921 när HbA1c ändras. Känslighetsanalys indikerar att ICER är under GBP 20 000 i de flesta fall och under GBP 30 000 i samtliga fall.	Ej samhällsperspektiv. Brittiska priser. Kostnader är oklara då kostnader i texten ej matchar kostnader i tabeller. Studien är finansierad av Sanofi-Aventis i Storbritannien.
	Modellstudie 40 år tidsperspektiv Diskontering med 3,5 % Hälso-och-sjukvårdsperspektiv				
Tunis m.fl. 2009 [5]	Utvärdering av kostnadseffektivitet mellan: insulin detemir NPH-insulin för personer med typ 1 diabetes samt typ 2-diabetes i Kanada. Behandlingseffekterna och baslinjerna togs från en studie (DCCT secondary intervention cohort) och från källor om Kanadas demografi	Direkta kostnader. 2007 års priser. Kanadensiska dollar (CAD) a)CAD 74 919 ± 6 391 b)CAD 69 230 ± 6 840	Levnadsår: a)7,920 år b) 7,880 år QALY: a)5,853 QALY b) 5,548 QALY. Vunna levnadsår: vs b) 0,040 Ökning i QALY:	Kostnad per vunnen QALY: CAD 18 677 per QALY. Känslighetsanalys ändrar nyttovikter för hypoglykemi och diskonteringsränta. Sannolikheten för att acceptera a) som kostnadseffektiv jämfört med b) med en betalningsvilja på CAD 50 000 per QALY är 64,0 % för personer med typ 2-diabetes.	Ej samhällsperspektiv. Kanadensiska priser. Studien är finansierad av Novo Nordisk.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
	Modellstudie (CORE-modellen) Tidsperspektiv 60 år för typ 1 Diskontering med 5 % Hälsa- och sjukvårdsperspektiv		vs b) 0,305		
Ridderstråle m.fl. 2013 [7]	Utvärdering av kostnadseffektivitet av: a) insulin detemir b) NPH-insulin För personer med typ 2-diabetes i Danmark, Finland, Norge och Sverige. Modellstudie Behandlingseffekter hämtas från 20-veckors RCT-klinisk studie på 504 personer där a) jämförs med b) för patienter med otillräcklig glukoskontroll och som inte tidigare behandlats med insulin. Kostnadseffektanalys baseras på att insulin tas en gång om dygnet på kvällen. Ingen diskontering Tidsperspektiv 1 år Hälsa- och sjukvårdsperspektiv	Svenska kronor, SEK. Direkta kostnader (kostnader för läkemedel, sjukvårdskostnad pga hypoglykemi) 9,03 SEK. 2012 års priser Årliga kostnader: a) SEK 6 224 b) SEK 3 957)	QALY (EQ-5D) baserade på publicerade nyttovikter. a) detemir vs b) ger 0,010 QALY	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Kostnad per vunnen QALY: a) vs b) 226 622 kronor Känslighetsanalys ändrarantalet icke-allvarliga hypoglykemi händelser, levnadskvalitet p.g.a. hypoglykemi, nedsatt livskvalitet pga förändringar i BMI samt kostnader av insulin. Probabilistisk känslighetsanalys utförs. Känslighetsanalysen indikerar att 80 % av simuleringarna hade en ICER lägre än 500 000 SEK per QALY (EUR 55 370) i Sverige. Resultaten är känsliga för antagande om antalet hypoglykemier vid användning av insulin detemir men var robusta för förändringar i andra parametrar.	Ej samhällsperspektiv. Data från kliniska studier är kombinerad med observationsdata. Osäkert om grupperna av patienter går att jämföra. Studien är finansierad av Novo Nordisk A/S.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
Ericsson m.fl. 2013 [8]	<p>Utvärdering av kostnadseffektivitet av:</p> <p>a) insulin degludec</p> <p>b) insulin glargin</p> <p>för personer med typ 2-diabetes med två alternativa insulinbehandlingsregimer "basal-bolus-" samt "basal-only"-behandling i Sverige.</p> <p>Behandlingseffekter och daglig dos hämtas från metaanalyser baserade på kliniska prövningar med degludec.</p> <p>Modellstudie</p> <p>1 års perspektiv</p> <p>Ingen diskontering</p>	<p>Samhällsperspektiv, 2012 års priser.</p> <p>Svenska kronor, SEK</p> <p>Direkta kostnader (förbrukning av insulin, glukosprov, nålar, kostnader för hypoglykemi) samt indirekta kostnader (produktivitet)</p> <p>Basal bolus</p> <p>a) 10 613 SEK</p> <p>b) 9 811 SEK</p> <p>Basal only</p> <p>a) 31 468 SEK</p> <p>b) 28 217 SEK</p>	<p>Livskvalitetsmätning med "time trade-off"-metoden på i grundanalysen för patienter med hypoglykemi.</p> <p>Minskningen i livskvalitet p.g.a. av dagliga glukosmätningar tas från en brittisk källa.</p> <p>Minskning i livskvalitet p.g.a. fixerade tider för administration av insulin glargin tas från en studie som analyserar Sverige, Kanada och Storbritannien.</p> <p>Basal-only:</p> <p>0,76 QALY</p> <p>0,69 QALY</p> <p>Basal-bolus:</p> <p>0,56</p> <p>0,47</p>	<p>Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER.</p> <p>Kostnad per vunnen QALY:</p> <p>a) vs b) 10 082 kronor "basal-only" terapi</p> <p>a) vs b) 38 074 kronor i "basal-bolus"-behandling.</p> <p>Känslighetsanalys tar i beaktande dosen av insulin, hypoglykemi, antal glukosprov, dödlighet pga hypoglykemi, minskning i livskvalitet pga begränsad flexibilitet i läkemedelsanvändning).</p> <p>Känslighetsanalysen visar att resultaten är känsliga för antaganden om antal hypoglykemihändelser.</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys.</p>	<p>Begränsat tidsperspektiv.</p> <p>Förändringar i konsumtion analyseras ej.</p> <p>Studien är finansierad av Novo Nordisk.</p>
Pollock 2012 [9]	<p>Bedöma kostnadseffektiviteten mellan olika snabbverkande insulinanalog jämfört med en långverkande insulinanalog för personer med typ 2-diabetes.</p> <p>Tre alternativ:</p> <p>(a) Insulin glargin</p>	<p>Direkta kostnader för behandlingar, komplikationer och mediciner</p> <p>2008 års priser.</p> <p>Brittiska pund, GBP</p> <p>Livstidskostnader:</p> <p>GBP 19 369</p> <p>GBP 18 152</p>	<p>Behandlingseffekt på HbA1C:</p> <p>-0,33 (b) vs (a)</p> <p>-0,40 (c) vs (a)</p> <p>Vunna levnadsår:</p> <p>0,09 (b) vs (a)</p> <p>0,13 (c) vs (a)</p>	<p>Behandling (b) och (c) har lägre kostnader och högre QALY än behandling (a).</p>	<p>Relevant patientpopulation.</p> <p>Priser gäller för Storbritannien.</p> <p>Känslighetsanalyserna visar att resultaten inte ändras av anta-</p>

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
	(b) 75/25 biphasic insulin lispro (c) 50/50 biphasic insulin lispro Modellstudie (CORE-modellen) Behandlingseffekter och daglig dos hämtas från publicerade källor (INSTIGATE). Tidsperspektiv 35 år Diskontering 3,5 % Hälsa- och sjukvårdsperspektiv	GBP 18 494 (b) vs (a) GBP -1 217 (c) vs (a) GBP -430	QALY ¹⁶ : 0,09 (b) vs (a) 0,12 (c) vs (a)		ganden om HbA1c, tidsperspektivet och olika metoder att estimeras QALY. Finansiering från Eli Lilly.
Beudet 2011 [10]	Bedöma kostnadseffektiviteten mellan: a) exenatid 1 gång i veckan b) insulin glargin för patienter med typ 2-diabetes i Storbritannien. Behandlingseffekter och baslinjedata togs från DURATION 3-studien. Modellstudie (CORE-modellen) 50 år	Direkta kostnader Brittiska pund, GBP. 2009 års priser. Livstidskostnader: a) GBP 21 551 b) GBP 19 616 Inkrementell livstidskostnad: (a) vs (b) GBP 1 934	Vunna levnadsår: a) 11,925 b) 11,808 QALY: a) 8,032 b) 7,849	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Kostnad per vunnen QALY: (a) vs (b) GBP10 597 per QALY.	Relevant patientpopulation. Priser gäller för Storbritannien. Känslighetsanalyserna avser tidsperspektiv, diskonteringsränta, pris på behandling (a) samt när man byter från behandling (a) till behandling (b). Finansiering från Eli Lilly.

¹⁶ QALY (quality adjusted life year) index som fångar flera dimensioner av livskvalitet.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
	Diskontering 3,5 %				
	Hälso- och sjukvårdsperspektiv				
Tunis m.fl. 2010 [6] Rader B46, B48	Bedöma kostnadseffektiviteten för (a) insulin glargin plus OAD (b) för blandad insulin utan OAD. Som tillägg till peroral behandling för personer med typ 2-diabetes i Kanada. Modellstudie (CORE-modellen) 35 år Diskontering 5 % Hälso- och sjukvårdsperspektiv	Direkta behandlings- och komplikationskostnader från publicerade källor. Inkrementell livstidskostnad: CAD 343 (a) vs (b)	Vunna levnadsår ¹⁷ : 0,051 (a) vs (b) Vunna QALY : 0,043 (a) vs (b)	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Kostnad per vunnen QALY: (a) vs (b) CAD 7 923	Kanadensiska data. Känslighetsanalyserna visade att studien var något känslig mot ändringar i tidsperspektivet. Finansierades av Sanofi-Aventis.
Evans m.fl. 2014 [12] Rader B48b, B61a, B47b, B47c	Utvärdering av kostnadseffektivitet av: a) insulin degludec b) insulin glargin för personer med typ 1-diabetes i Storbritannien. Behandlingseffekter och daglig dos hämtas från metaanalyser baserade på kliniska prövningar med degludec.	Hälso- och sjukvårdsperspektiv. 2012 års priser, brittiska pund, GBP. Direkta kostnader (förbrukning av insulin, glukosprov, nålar, kostnader för hypoglykemi). a) GBP 1005.57 b) GBP 831.83.	vå ansatser för att mäta livskvalitet I) Nyttovikter baserade på data från kliniska prövningar som innehöll SF-36. Dessa översattes till EQ-5D inom ramen för studien. II) Nyttominskning kopplades till hypoglykemiepisoder från en publicerad studie med "time trade-off"-metoden.	inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Kostnad per vunnen QALY, för ansatserna I) och II) för livskvalitet: I) EQ-5D från kliniska prövningar a) vs b) GBP 15 795,28 II) Hypoglykemier a) vs b) GBP 13 077,75 Envägskänslighetsanalys som beaktar antal hypoglykemier, nyttoeffekt av hypoglykemi, kost-	Begränsat tidsperspektiv. Förändringar i annan vårdkonsumtion analyseras ej. Finansierad av Novo Nordisk.

¹⁷ De uppmätta skillnaderna är små och endast Finlands värden är statistiskt signifikant vid vanligen angivna signifikansnivåer.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
	Modellstudie. 1 års perspektiv. Ingen diskontering.		Effekt på livskvalitet av flexibilitet i tider för insulininjektion hämtades från publicerad studie. Inkrementell skillnad i livskvalitet I) 0,011 QALY	nader hypoglykemi, pris och dos för insuli, samt nyttan av flexibel tid för dosering. Probabilistisk känslighetsanalys.	
Brown m.fl. 2014 [11] Rad B47b, B48b	Analysera kostnadseffektivitet för (a) insulin glargin som tillägg till metformin jämfört med (b) sitagliptin som tillägg till metformin. för personer med typ 2-diabetes i Kanada. Modellstudie (IMS-CORE-modellen 50 år Diskontering 5%	Direkta kostnader Kanadensiska dollar (CAD) Inkrementell livstidskostnad per person, resultat för Sverige: (a) vs (b) CAD -1434 (-1553 --1314)	Vunna levnadsår: (a) vs (b) 0,089(0,077 –0,099) Vunna QALY: (a) vs (b) 0,076 (0,066 – 0,082)	Inkrementell kostnadseffektkvot, ICER. Kostnad per vunnen QALY: Insulin glargin ger kostnadsbesparingar och större patientnytta och är därför en dominant strategi.	Relevant patientpopulation. Priser gäller för Kanada. Envängs känslighetsanalyser omfattande bland annat antal teststickor, effekt på HbA1c och vikt, samt hypoglykemier. Finansiering från Sanofi Pharma Canada.

Av de 12 granskade studierna använde 11 ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och beaktade inte eventuella värden och kostnader som kan uppstå i andra sektorer till följd av val av insulinsort vid behandling av typ 2-diabetes.

Det hälsoekonomiska underlaget består av studier som jämför medellångverkande humaninsulin med långverkande insulinanaloger samt studier som jämför långverkande insulinanaloger med tvåfasinsulin och exenatid. Studieresultaten avser svenska, brittiska, danska, finska, norska samt kanadensiska förhållanden. Samtliga artiklar redovisar resultat från modellstudier. Modellanalyserna utgår från kliniska prövningar där båda insulinsorterna visar god effekt på glukoskontroll. Skillnaden mellan de alternativa insulinbehandlingarna ligger i de antaganden som görs avseende förekomst och frekvens av hypoglykemi.

Av de 12 granskade artiklarna var 11 finansierade av läkemedelsföretag. Den icke-vinstdrivande organisationen Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) låg bakom en artikel. CADTH har som syfte att förse beslutsfattare med evidensbaserade underlag, analys och beslutsrekommendationer [1]. Tre studier speglar svenska förhållanden och svenska priser [3, 7, 8]. Två studier har ett begränsat tidsperspektiv på ett år medan 10 studier analyserar kostnadseffektivitet i ett livstidsperspektiv med 35–60 års tidshorisont [1-5, 7-12]. Samtliga studier beaktar hypoglykemi och känslighetsanalysen i flera studier visar att resultaten visar på betydelsen av antaganden om antal hypoglykemihändelser för slutsatser om kostnadseffektivitet.

TLV:s underlag

Socialstyrelsen inkluderar också TLV:s, promemorior (pm) som ligger till grund för verkets beslut om produkten ska ingå i läkemedelsförmånen. I dessa underlag sammanställer TLV kunskapsläget avseende behandlingseffekt baserat på kliniska prövningar samt redogör för metod för och resultat från kostnadseffektsberäkningar som inkommit från företagen i deras ansökningar samt TLV:s hälsoekonomiska bedömning. Följande pm ingick i underlaget:

- insulin glargin (TLV pm Beslut dnr 444/2002)
- insulin detemir (TLV pm Beslut dnr 204/2007)
- insulin degludec (TLV pm Beslut dnr 344/2013).

Underlagen i sin helhet kan begäras ut från TLV.

I TLV:s pm används NPH-insulin som jämförelsealternativ till insulin glargin, medan insulin detemir jämförs med både NPH-insulin och insulin glargin. I båda fallen saknade underlagen från företagen analyser med ett samhällsekonomiskt perspektiv. Insulin degludec jämfördes med NPH-insulin och insulin glargin både med ett samhällsekonomiskt och med ett snävare hälso- och sjukvårdsperspektiv.

Kostnad per vunnen QALY i granskade artiklar och TLV:s underlag

Långverkande insulinanaloger jämfört med medellångverkande humaninsulin (NPH)

Granskade artiklar

Fem studier jämförde långverkande insulin (insulin glargin och insulin detemir) med NPH-insulin [1, 2, 4, 5, 7]. Fyra av studierna finansierades av företag och en studie av CADTH [1]. En studie använde svenska priser och förhållanden samt ett kortsiktigt perspektiv [7]. Samtliga studier hade ett begränsat hälso- och sjukvårdsperspektiv.

Två modellstudier från Kanada respektive Storbritannien beräknade kostnaden per QALY för insulin glargin jämfört med NPH-insulin. Resultaten pekade på en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY (61 000–118 000 kronor i 2012 års prisnivå) [2, 4].

Två modellstudier från Kanada respektive Sverige beräknade kostnaden per QALY för insulin detemir jämfört med NPH-insulin i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv [5, 7]. Resultaten pekade på en måttlig kostnad per QALY för insulin detemir (127 000 kronor [5] respektive 226 622 kronor [7] i 2012 års prisnivå).

I modellanalysen från CADTH jämfördes insulin glargin respektive insulin detemir med NPH-insulin. Den skattade kostnadseffektiviteten var känslig för antaganden om effekt på livskvalitet hypoglykemier och att ICER sänks när rädsla för hypoglykemi inkluderas i modellen. Studiens grundanalys redovisar en mycket hög kostnad per vunnen QALY för insulin glargin (CAD 642 994) och att insulin detemir hade högre kostnad och lägre livskvalitet än NPH-insulin.

Relativpriserna för de tre insulintyperna skiljer sig åt mellan Sverige och Kanada (tabell 2). Dygnsdos hämtas från studiens antaganden och kostnaden för insulin baseras på priset på förfylld injektionspenna 5 x 3 ml. Priserna gäller för december 2013.

Tabell 2. Priser för insulin i studie Kanada [5] och i Sverige

	Dygnsdos*	Pris i studie Svenska kronor (kanadensiska dollar)	Pris Sverige (kronor) Lägsta (median)
Insulin glargin A10AE04	48 IU	19,80 (3,24)	17,31 (17,32)
Insulin detemir A10AE05	48 IU	21,63 (3,54)	17,29 (17,34)
NPH-insulin A10AC01	68 IU	9,10 (1,49)	11,29 (12,73)

*Medelvikt enligt artikeln är 91 kg.

**kursen för 1 CAD är 6,11 i december 2013

Tabell 2 visar att insulin glargin och insulin detemir är billigare i Sverige än i Kanada enligt studien. NPH-insulin är marginellt dyrare i Sverige. Skillnaden i pris mellan de långverkande insulinanalogerna och NPH-insulin är mindre i Sverige: Insulin glargin är dubbelt så dyrt per dygn jämfört med NPH-insulin i Kanada medan i Sverige kostar det drygt 50 procent mer. Denna förhållandevis stora skillnad i relativpriser medför att studieresultaten inte är direkt överförbara till svenska förhållanden.

TLV:s beslutsunderlag.

TLV:s pm avseende insulin glargin pekade på att vid sidan av antaganden om hypoglykemier påverkar också patientgruppens egenskaper (ålder, förekomst av diabeteskomplikationer) den beräknade kostnadseffektiviteten. Underlaget

hade också begränsningar eftersom modellen hade ett kort tidsperspektiv (10 år) och inte beaktade det samhällsekonomiska perspektivet. TLV:s pm för insulin glargin är daterat år 2002.

TLV:s pm avseende insulin detemir redovisade en måttlig till hög kostnad per vunnen QALY jämfört med NPH-insulin beroende på vilken klinisk prövning som används som underlag för effekt på HbA1c. TLV konstaterade att insulin glargin och insulin detemir föreföll vara likvärdiga avseende kostnader och effekter.

Den hälsoekonomiska modell som tagit fram resultaten som redovisas i TLV:s pm för insulin degludec utgår från likvärdig effekt på HbA1c och att patienterna når samma glykemiska mål oberoende av val av insulin degludec. I stället beräknas värdet av flexibilitet, skillnad i antal hypoglykemier och antal blodsockermätningar. För personer med typ 2-diabetes som har problem med hypoglykemier beräknades insulin degludec ha en kostnad per vunnen QALY på 460 000 kronor i jämförelse med insulin glargin. För personer som inte har problem med hypoglykemier bedömde TLV att kostnaden var 630 000 kronor per vunnen QALY jämfört med NPH-insulin.

De långverkande insulinanalogerna glargin, detemir och degludec ingår i läkemedelsförmånerna vid behandling av typ 2-diabetes endast för patienter där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier.

Eventuella konsekvenser, för patientnytta och kostnader i andra samhällssektorer, av val av insulin för personer med typ 2-diabetes som är beroende av informell eller formell omsorg för hjälp med insulinbehandling belyses inte i de granskade studierna eller TLV:s underlag.

Långverkande insulinanaloger jämfört med tvåfasinsulin, exenatid och sitagliptin

Två modellstudier som jämför långverkande insulinanaloger (glargin, detemir) med tvåfasinsulin aspart 70/30 [3] samt tvåfasinsulin lispro 75/25 eller 50/50 [9]; och en modellstudie som jämför insulin glargin med långverkande exenatid (dosering en gång i veckan) [10].

En studie beräknade att tvåfasinsulin aspart 70/30 hade lägre kostnader och större förväntade hälsorelaterad livskvalitet jämfört med insulin glargin i en svensk kontext med ett avgränsat hälso- och sjukvårdsperspektiv [3]. I känslighetsanalyser belyste artikeln också samhällsperspektivet och drog då slutsatsen att kostnadsbesparingen ökar då även indirekta kostnader beaktas.

En modellstudie från Storbritannien fann också att tvåfasinsulin hade lägre kostnader och högre förväntad hälsorelaterad livskvalitet än insulin glargin [9]. Tabell 3 nedan visar att insulin glargin är förhållandevis dyrare i Sverige jämfört med tvåfasinsulin. Priserna i tabellen baseras på priset på förfylld injektionspenna 5 x 3 ml och gäller för december 2013. I det här fallet leder skillnaden i relativpriser betyder att studieresultaten bör bli än starkare med svenska prisförhållanden där tvåfasinsulin är relativt sett billigare.

Tabell 3. Priser för insulin i Storbritannien [9] och i Sverige

	Dygnsdos	Pris i studie Svenska kronor (brittiska pund)	Pris Sverige (kronor) Lägsta (median)
Insulin glargin A10AE04	40 IU	9,82 (0,93)	14,43 (14,44)

Humalog Mix 75/25 A10AD04	40 IU	7,63 (0,7228)	9,41 (9,97)
Humalog Mix 50/50 A10AD04	40 IU	7,63 (0,7228)	10,56 (10,56)

Kurs 1 brittiskt pund (GBP) är 10,56 i december 2013.

Beudet m.fl. [10] skattade kostnadseffektiviteten för insulin glargin jämfört med exenatid en gång i veckan. Studien genomfördes då priset på exenatid inte ännu var känt och en annan GLP-1-produkt användes därför för att genomföra beräkningarna. Studien beräknade att långverkande exenatid hade en låg kostnad per QALY (70 000 kronor i 2012 års priser). Brown m.fl. 2014 jämförde insulin glargin med DPP-4-hämmaren sitagliptin och fann i sin grundanalys att insulin glargin var kostnadsbesparande och medförde högre livskvalitet. Resultaten var känsliga för vilka antaganden som gjordes om egenmätning av blodglukosvärde för personer som stod på sitagliptin.

TLV:s pm jämför inte långverkande analoger och tvåfasinsulin.

Långverkande insulinanaloger i jämförelse med varandra

Granskade artiklar

En studie beräknade en låg kostnad per vunnen QALY för insulin degludec jämfört med insulin glargin (10 000–40 000 kronor beroende på omfattning av insulinbehandlingen) [8]. Studien hade ett kort tidsperspektiv (ett år) och belyste effekter på livskvalitet av flexiblare behandling. Resultaten var känsliga för antaganden om förekomst av hypoglykemier.

TLV:s underlag

TLV:s pm för insulin detemir (dnr 204/2007) och insulin degludec (dnr 344/2013) innehåller jämförelser med insulin glargin. Underlagen i sin helhet kan begäras ut från TLV eller Socialstyrelsen.

TLV bedömer att insulin glargin och insulin detemir ska betraktas som likvärdiga avseende effekter och kostnader.

TLV bedömer att insulin degludec ska jämföras med övriga två långverkande insulinanaloger. I underlaget sammanställer TLV kunskapsläget avseende behandlingseffekt baserat på kliniska prövningar och redogör översiktligt för den kostnadseffektmodell som använts i analyserna. Modellen är en kortsiktig (1 år) som belyser skillnader i hypoglykemier, flexibilitet och blodsockermätningar samt konsekvenser för kostnader och patientnytta av dessa. Valet av modelldesign motiveras av att de kliniska prövningarna visar likvärdig effekt på HbA1c för olika långverkande insulinanaloger, varför det inte förväntas bli skillnader mellan behandlingsarmarna avseende utveckling av diabeteskomplikationer på lång sikt. TLV:s bedömning är att insulin degludec har en kostnad som understiger 250 000 kronor per QALY jämfört med insulin glargin. TLV bedömer att insulin degludec har en kostnad på 670 000 kronor per QALY i jämförelse med NPH-insulin för personer som inte har problem med upprepade hypoglykemier.

Slutsatser

Resultaten från de granskade artiklar och TLV:s beslutsunderlag pekade på en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY för insulin detemir och insulin glargin jämfört med NPH-insulin för personer som besväras av upprepade hypoglykemier. Insulin degludec har en måttlig kostnad per QALY jämfört

med insulin glargin om denna inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier. Modellanalysernas resultat var känsliga för vilka antaganden som gjordes om förekomst av och kostnader för hypoglykemier.

Det hälsoekonomiska underlaget för insulin glargin jämfört med tvåfasinsulin är begränsat men tyder på att tvåfasinsulin är mer effektivt och mindre kostsamt än insulin glargin.

Tre av studierna speglar svenska förhållanden och för övriga studier går det inte att direkt avgöra hur den skattade inkrementella kostnadseffektiviteten skulle påverkas om svenska priser och förhållandens tillämpades.

Referenser

1. Cameron, CG, Bennett, HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ*. 2009; 180(4):400-7.
2. Grima, DT, Thompson, MF, Sauriol, L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25(3):253-66.
3. Goodall, G, Jendle, JH, Valentine, WJ, Munro, V, Brandt, AB, Ray, JA, et al. Biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in insulin naive type 2 diabetes patients: modelling the long-term health economic implications in a Swedish setting. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(6):869-76.
4. McEwan, P, Poole, CD, Tetlow, T, Holmes, P, Currie, CJ. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 2 diabetes in the UK. *Current Medical Research and Opinion*. 2007; 23(s1):S21-S31.
5. Tunis, SL, Minshall, ME, Conner, C, McCormick, JI, Kapor, J, Yale, JF, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(5):1273-84.
6. Tunis, SL, Sauriol, L, Minshall, ME. Cost effectiveness of insulin glargine plus oral antidiabetes drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus in Canada. *Applied health economics and health policy*. 2010; 8(4):267-80.
7. Ridderstråle, M, Jensen, MM, Gjesing, RP, Niskanen, L. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *Journal of medical economics*. 2013; 16(4):468-78.
8. Ericsson, A, Pollock, RF, Hunt, B, Valentine, WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *Journal of medical economics*. 2013; 16(12):1442-52.
9. Pollock, RF, Curtis, BH, Smith-Palmer, J, Valentine, WJ. A UK analysis of the cost-effectiveness of Humalog Mix75/25 and Mix50/50 versus long-acting basal insulin. *Advances in therapy*. 2012; 29(12):1051-66.
10. Beaudet, A, Palmer, JL, Timlin, L, Wilson, B, Bruhn, D, Boye, KS, et al. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. *Journal of medical economics*. 2011; 14(3):357-66.
11. Brown, ST, Grima, DG, Sauriol, L. Cost-effectiveness of insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2014; 36(11):1576-87.
12. Evans, M, Wolden, M, Gundgaard, J, Chubb, B, Christensen, T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(4):366-75.

13. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:LFNAR 2003:2

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-05-24 Uppdaterad 2014-10-14			
Ämne: NR Diabetes Hälsoekonomi			
Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med hypoglykemier - Medellångverkande NPH-insulin (rad B46)			
Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll där NPH-insulin som basinsulin ger upprepade hypoglykemier - Långverkande insulinanaloger (rad B47)			
Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med hypoglykemier - Långverkande insulinanaloger (rad B48)			
Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Hans Liedholm			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	"Insulin, Long-Acting"[Mesh] ¹⁸	(2414) 2694
2.	FT/SB	insulin[tiab] NOT Medline[sb]	(14045) 19753
3.		1. OR 2.	(16458) 22446
4.	MeSH	"Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH]	(74732) 85193
5.	FT	(diabetes[tiab] OR diabetic[tiab]) AND (type 2[tiab] OR type ii[tiab])	(69759) 85292
6.		4. OR 5.	(99733) 118107
7.		3. AND 6.	(3546) 5392
8.		7. AND Filters: Publication date from 2008/01/01 ¹⁹ 7. AND Filters: Publication date from 2012/07/01	(2797) 3396
Ekonomi			
9.	MeSH	("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])	(702036) 752567
10.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab] cost*[ti] OR financ*[ti] OR economic*[ti] OR pharmacoconom*[ti] OR pric*[ti] OR qol[ti] OR QALY[tiab] OR quality adjusted*[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR resource utilisation[tiab] OR resource utilization[tiab]	(466578) 144744

¹⁸ Innefattar: Insulin, Isophane (täcker också in NPH Insulin); Insulin, Lente; Insulin, Ultralente

¹⁹ Tidigare sökning gjordes 2008-02-27

11.		9. OR 10.	(996742) 795050
12.		8. AND 11.	(215) 50

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

SB = PubMeds filter för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2013-05-24
Uppdaterad 2014-10-14

Ämne: NR Diabetes **Hälsoekonomi**

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med hypoglykemier - Medellångverkande NPH-insulin (rad B46)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll där NPH-insulin som basinsulin ger upprepade hypoglykemier - Långverkande insulinanaloger (rad B47)

Typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med hypoglykemier - Långverkande insulinanaloger (rad B48)

Sökning gjord av: Edith Orem

På uppdrag av: Hans Liedholm

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Insulin, Long-Acting] explode all trees	(527) 659
2.	FT/TI, AB, KW	"long acting insulin" or "semilente insulin" or "NPH insulin" or "isophane insulin" or "protamine Hagedorn insulin" or "protamine zinc insulin" or "lente insulin" or "monotard insulin" or "insulin novo monotard" or "ultralente insulin":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(454) 557
3.		1. OR 2.	(758) 959
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	(7390) 8928
5.	FT/TI, AB, KW	diabetes or diabetic:ti,ab,kw and "type 2" or "type ii":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(9595) 13056
6.		4. OR 5.	(9595) 13058
7.		3. AND 6.	(380) 507
Ekonomi			
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	(21263) 24399
9.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	(19241) 21377
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	(1648) 1961
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	(1251) 1483

12.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	(3015) 3653
13.	FT/TI, AB, KW	cost or costs or "cost-effectiv*" or financial* or economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing or qol or QALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched) cost* or financ* or economic* or pharmacoeconom* or pric* or qol or QALY or "quality adjusted*" or "willingness to pay" or "resource utilisation" or "resource utilization":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(39924) 53992
14.		8. OR 9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13.	(43096) 57471
15.		7. AND 14. 7. AND 14. Publication Year from 2012	(52:) (CDSR/3) (DARE/1) (HTA/0) (EED/27) (Central/21) 20: CDSR/0 DARE/0 HTA/0 EED/15 Central/5

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Insulinpumpar och kontinuerlig glukosmätning

Bedömda rader: B62–B65

Tillstånd: Typ 1-diabetes utan problem av återkommande hyper- och hypoglykemier (rad B62–B63a, B63c, B64a, B65a), Typ 1-diabetes med problem av återkommande hyper- och hypoglykemi (rad B63b, B63d, B64b, B65b)

Åtgärd: Retrospektiv kontinuerlig glukosmätning (CGM) (rad B62–B63a), Kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning (real-time CGM) (rad B63a–b), Kortvarig kontinuerlig subkutan glukosmätning med direktavläsning i diagnostiskt syfte (rad B63c–d), SAP (sensor augmented pump therapy (kontinuerlig glukosmätning integrerad med insulinpump) (rad B64a–b), Insulinpump (kontinuerlig subkutan insulininfusion - CSII) (rad B65a–b)

Sammanfattande bedömning

Rad B62 är ej bedömbär eftersom studier saknas.

Rad B63: Måttlig till hög kostnad per QALY för CGM i realtid jämfört med teststickor. Underlaget baseras på två amerikanska modellstudier där långsiktiga kostnader och effekter för vuxna patienter med typ 1-diabetes har simulerats utifrån metodernas effekt på HbA1c. SBU bedömde att studierna har hög kvalitet men att överförbarheten till svenska förhållanden kan ifrågasättas. TLV bedömer, på basen av SBU:s genomgång, att kostnaden för CGM jämfört med teststickor ligger mellan 300 000 och 660 000 kronor per QALY, det vill säga måttlig till hög kostnad per QALY enligt Socialstyrelsens klassificering av kostnadseffektivitet.

Rad B64: Hög kostnad per QALY för SAP jämfört med injektionsbehandling i kombination med teststickor. Underlaget baseras på en studie som undersökt effekten av SAP jämfört med intensiv injektionsbehandling. Studien är gjord utifrån ett amerikanskt hälso- och sjukvårdsperspektiv. SBU bedömde att studien har medelhög kvalitet men att överförbarheten till svenska förhållanden kan ifrågasättas. TLV bedömer, på basen av SBU:s genomgång, att kostnaden för SAP jämfört med injektionsbehandling i kombination med teststickor är cirka 675 000 kronor per QALY.

Rad B65: Ej bedömbär kostnadseffektivitet för insulinpump (CSII) jämfört med injektionsbehandling. SBU identifierade åtta potentiellt relevanta kostnadseffektivitetsstudier som jämförde behandling med insulinpump med injektionsbehandling. Samtliga studier utgick ifrån en effekt på HbA1c som

var större än vad som visas i SBU:s utvärdering. SBU bedömde därför att studierna inte kunde användas som underlag för bedömning av kostnadseffektiviteten. TLV instämmer i bedömningen.

Arbetsmetod

Socialstyrelsen har i detta fall använt SBU:s två Alert-rapporter om kontinuerlig subkutan glukosmätning (2013-04; kontinuerlig subkutan glukosmätning vid diabetes) respektive insulinpumpar vid diabetes (2013-03; insulinpumpar vid diabetes) samt TLV:s kunskapsunderlag om insulinpumpar och kontinuerlig glukosmätning (Insulinpumpar och kontinuerlig glukosmätning TLV dnr 3878/2012) som underlag förbedömning av kostnadseffektivitet. Både SBU och TLV lyfter fram den stora osäkerheten i underlaget för kostnadseffektivitet då det baseras på ett fåtal publicerade studier med bristande relevans för svenska förhållanden. Både SBU och TLV anser att det finns behov av modellanalyser utifrån svenskt perspektiv och baserat på de effekter på HbA1c som presenteras i SBU:s rapporter.

Individuella och gruppbaseade utbildningsprogram

Bedömda rader: D4–D5, D7

Tillstånd: Typ 2-diabetes (rad D4-D5, D7)

Åtgärd: Gruppbaseade utbildningsprogram (rad D4–D5), Individuella utbildningsprogram (rad D7)

Jämförelsealternativ: Individuella utbildningsprogram inom ramen för vanlig vård (rad D7)

Sammanfattande bedömning

Den hälsoekonomiska litteratursökningen gav inte tillräckligt underlag för en hälsoekonomisk bedömning av gruppbaseade och individuella utbildningsprogram vid diabetes. Inom ramen för riktlinjerna gjordes en modellbasead hälsoekonomisk analys som visar en låg till måttlig kostnad per vunnen QALY för ett mer omfattande grupputbildningsprogram jämfört med ett mindre omfattande individuellt utbildningsprogram. Kostnaden per QALY varierar mellan män och kvinnor respektive mellan rökare och icke rökare som en konsekvens av skillnader i förväntad överlevnad och sjuklighet. Den genomsnittliga kostnaden per QALY för interventionen i hela patientpopulationen beräknades till 125 000 kronor.

Arbetsmetod

Litteraturgenomgång

Litteratursökningen genererade 206 referenser vid sökningen i april 2013. Baserat på granskning av titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes en studie vara relevant för fullständig genomgång. Vid den uppdaterade sökningen i oktober 2014 fångades ytterligare 55 referenser, men ingen av dessa bedömdes relevanta för en fullständig genomgång utifrån granskning av titel och sammanfattning.

Den hälsoekonomiska litteratursökningen gav inte tillräckligt underlag att dra slutsatser kring kostnadseffektiviteten av gruppbaseade jämfört med individuella utbildningsprogram.

Modellanalys

Gruppbaseade utbildningsprogram givna av personer med pedagogisk kompetens medför en sänkning av HbA1c enligt riktlinjernas vetenskapliga granskning. Det finns också studier på svenska patientgrupper som stöder en förbättrad glukoskontroll. Därför genomfördes inom ramen för riktlinjerna en hälsoekonomisk modellanalys för att belysa betydelsen för kostnader och patientnytta av gruppbaseade utbildningsprogram. I simuleringen jämfördes förväntad utveckling av diabeteskomplikationer, resursanvändning i sjukvår-

den, samhällskostnader och patientnytta i ett tjugårsperspektiv i två scenarier. I det första scenariot erhöll patienterna gruppbaseade utbildningsinsatser. I det andra scenariot erhöll patienterna vanlig vård vilket innefattar individuella utbildningsinsatser. Patienterna i det första scenariot uppnådde en bättre kontroll av HbA1c motsvarande omkring 15 mmol/mol lägre jämfört med patienterna i det andra scenariot under en femårsperiod i enlighet med svenska studien av Hörnsten m.fl. [1]. Skillnaden i glukoskontroll och omfattning mellan patienterna antogs vara den samma i hela tjugårsperspektivet.

För analysen användes en validerad hälsoekonomisk modell för typ 2-diabetes, "The IHE cohort model of type 2 diabetes" [2]. Modellens design och innehåll beskrivs i bilaga 1 till den publicerade artikeln. En kortfattad finns en beskrivning av modellen samt en detaljerad redovisning av kostnader och livskvalitetsdata som modellen laddats med för simuleringar inom ramen för Socialstyrelsens nationella riktlinjer återfinns sist i det hälsoekonomiska underlaget "Modellanalys i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetes: Design, startvärden, kostnader för resursanvändning och livskvalitetsvikter".

Resultat litteraturgenomgång

En publicerad hälsoekonomisk utvärdering bedömdes innehålla relevanta jämförelsealternativ för de nationella riktlinjerna. Tabell 1 sammanfattar metod och resultat från den granskade artikeln.

Gillet m.fl. [3] utgick från den kliniska prövningen "the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed, DESMOND," [2 stycken[4, 5] som fann att utbildningsprogrammet ledde till viktnedgång, rökstopp, upplevelse av sjukdom och minskad depression jämfört med vanlig vård. Eftersom studien inte visade på statistiskt säkra livskvalitetsvinster under studietiden fanns även osäkerhet i modellanalysen av kostnadseffektivitet. Kostnaden per person om utbildningen ges i klinisk praxis förväntades dock vara låg (GBP 76). Utbildningsinterventionen skulle enligt modellsimuleringen anses kostnadseffektiv i 70 procent av fallen. I 28 procent av simuleringarna var interventionen till och med kostnadsbesparande. Författarna noterar att om analysen har ett kortsiktigt perspektiv och endast beaktar den ettåriga uppföljningen i DESMOND-studien skulle interventionen inte anses kostnadseffektiv.

DESMOND-studien kunde inte visa på statistiskt signifikanta skillnader i för HbA1c mellan studiegrupperna efter 12 månader. Detta resultat skiljer sig från andra studier och riktlinjernas genomgång av den litteraturen visar på måttligt stark vetenskaplig evidens för att gruppbasead utbildning medför sänkning av HbA1c. Därför är det viktigt att komplettera den hälsoekonomiska litteraturgenomgången med modellanalys inom ramen för riktlinjearbetet.

Tabell 1. Översikt över granskade studier

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektått	Resultat	Kommentar
Gillett m.fl. 2010 [3]	Utvärdera långsiktig klinisk effekt och kostnads-effektivitet av diabetes-utbildning för personer med nydiagnosticerad typ 2 diabetes.	Kostnad per person för utbildningsprogrammet enligt DESMOND-studien samt ett modifierat program anpassat för implementering i klinisk praxis.	QALY mätt med EQ-5D i DESMOND-studien. Den inkrementella livskvalitetsvinsten under studietiden var positiv men inte statistiskt skild från noll.	Patientutbildning enligt DESMOND – studien kostade GBP 5387 per vunnna QALY och GBP 2092 per vunnna QALY enligt det modifierade programmet som anpassats för implementering i klinisk praxis.	Uppföljningstiden i underliggande studie är kort i förhållande till interventionen som utvärderas.
	Modellanalys (the Sheffield typ 2 diabetes model) med livstidsperspektiv baserad på en klinisk prövning (DESMOND-studien).	Vårdbesök och läkemedelskostnader enligt registrering i DESMOND-studien.	Större viktneågång och fler rökstopp i interventionsgruppen		DESMOND studien hade inte designats för att visa på möjliga skillnader också i livskvalitet och kostnader.
	Hälso- och sjukvårdsperspektiv	Långsiktiga kostnader inklusive komplikationer enligt Sheffield type 2 diabetes model.		Osäkerhet i resultatet beror på små och inte signifikanta effekter på livskvalitet och riskfaktorer	Endast sjukvårdsperspektiv.
	Storbritannien	Diskontering 3,5%			

Resultat modellanalys

Antaganden för analysen

Antaganden om effekt av gruppbaseade utbildningsinsatser jämfört med individuella utbildningsinsatser inom ramen för vanlig vård är baserade på studien av Hörnsten m.fl. [1]. Två strategier, vilka motsvarar insatsen som beskrivs på åtgärdsraden, jämfördes i analysen:

- I det första scenariot erhöll patienterna gruppbaseade utbildningsinsatser och uppnådde en förbättrad glukoskontroll, vilket leder till en oförändrad nivå av HbA1c i ett femårsperspektiv.
- I det andra scenariot erhöll patienterna individuella utbildningsinsatser inom ramen för vanlig vård och uppnådde inte förbättrad glukoskontroll, vilket leder till en successiv ökning av HbA1c, motsvarande 1,37 procentenheter högre än för patienterna i scenario ett.

De kostnader som användes i analysen är hämtade från en bilaga till riktlinjer för diabetesvård för 2011 [6].

- Gruppbaseade utbildningsinsatser: 4 903 kronor per år.
- Individuella utbildningsinsatser inom ramen för vanlig vård: 1 300 kronor per år.

Eftersom den förväntade överlevnaden skiljer sig åt mellan män och kvinnor och mellan rökare och icke rökare gjordes separata analyser med hänsyn till dessa parametrar. Fyra grupper av individer analyserades således:

- kvinnor, icke rökare
- kvinnor, rökare
- män, icke rökare
- män, rökare.

Resultat

Alla resultat avser skillnader i kostnader och QALY i ett tjugofemårsperspektiv diskonterat med 3 procent diskonteringsränta. Eftersom separata analyser gjordes med hänsyn till fyra olika grupper av individer genomfördes totalt fyra simuleringar med modellen. Kostnaden per QALY i dessa fyra grupper blev:

- 97 585 kronor (0,12 QALY / 11 465 kronor) för kvinnor, icke rökare
- 218 422 kronor (0,08 QALY / 18 023 kronor) för kvinnor, rökare
- 107 590 kronor (0,11 QALY / 12 329 kronor) för män, icke rökare
- 242 060 kronor (0,08 QALY / 18 675 kronor) för män, rökare.

I samtliga analyser blev resultatet att gruppbaseade utbildningsprogram jämfört med individuella utbildningsprogram inom ramen för vanlig vård är förknippat med högre kostnader och vinster i livskvalitet. Kostnaden per vunnen QALY hamnade i intervallet 97 585 till 242 060 kronor.

Den positiva effekten på hälsorelaterad livskvalitet varierade mellan 0,08 och 0,12 QALY per individ i de olika analyserna, där de mindre vinsterna uppstår bland individer som röker. De högre vinsterna i livskvalitet bland

icke-rökare är relaterat till en lägre sjuklighet och längre förväntad livslängd bland individer som inte röker jämfört med individer som röker. I hela patientpopulationen beräknas omkring 17 procent vara rökare baserat på en studie av Ekström m.fl. [7] där diabetespopulationen i Sverige beskrivs.

Ekström och medförfattare analyserade 163 121 personer med typ 2-diabetes som var registrerade i NDR år 2009. I samma studie redovisas att i patientpopulationen är 55 procent män. Givet fördelningen mellan rökare och icke-rökare samt mellan män och kvinnor blir kostnaden per QALY i genomsnitt för hela patientpopulationen 125 000 kronor.

De ökade kostnaderna kan helt härröras till skillnader i kostnader för själva interventionen. Gruppbaseade utbildningsprogram jämfört med individuella utbildningsprogram inom ramen för vanlig vård leder till kostnader för behandling av mikrovaskulära och makrovaskulära komplikationer. I analyserna antogs att den årliga kostnaden för utbildningsinsatsen var lika stor under hela perioden. Den diskonterade totala kostnaden per individ blir då 106 000 kronor för det individuella programmet jämfört med omkring 140 000 kronor för det gruppbaseade programmet. Detta är ett konservativt antagande då kostnaden för utbildningsinsatsen kan förväntas minska med tiden.

Slutsats

- Endast en publicerad studie bedömdes vara relevant för fullständig granskning. Resultaten i denna var osäkra men kostnaderna för att genomföra utbildningen i klinisk praxis bedömdes vara låga och den analyserade utbildningsintervention hade effekt på rökstopp och vikt vilket bidrog till att författarna beräknade en låg kostnad per vunnen QALY.
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att gruppbaseade utbildningsprogram leder till en bättre blodsockerkontroll än individuella utbildningsprogram. Detta samband användes för att med en modell analysera kostnadseffektiviteten förknippat med gruppbaseade utbildningsprogram jämfört med individuella utbildningsprogram inom ramen för vanlig vård.
- Resultaten visar att kostnaden per QALY av gruppbaseade utbildningsprogram jämfört med individuella utbildningsprogram inom ramen för vanlig vård är låg (> 100 000 kronor per QALY) till måttlig (100 000–500 000 kronor per QALY) bland olika grupper i patientpopulationen. Analysen gjordes med ett konservativt antagande om kostnaden för interventionen.
- Den genomsnittliga kostnaden per QALY i hela patientpopulationen beräknades till 125 000 kronor.

Referenser

1. Hörnsten, Å, Stenlund, H, Lundman, B, Sandström, H. Improvements in HbA1c remain after 5 years--a follow up of an educational intervention focusing on patients' personal understandings of type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008; 81(1):50-5.
2. Lundqvist, A, Steen Carlsson, K, Johansen, P, Andersson, E, Willis, M. Validation of the IHE Cohort Model of Type 2 Diabetes and the impact of choice of macrovascular risk equations. *PloS one*. 2014; 9(10):e110235.
3. Gillett, M, Dallosso, HM, Dixon, S, Brennan, A, Carey, ME, Campbell, MJ, et al. Delivering the diabetes education and self management for

- ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2010; 341:c4093.
4. Davies, MJ, Heller, S, Skinner, TC, Campbell, MJ, Carey, ME, Cradock, S, et al. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 336(7642):491-5.
 5. Khunti, K, Skinner, TC, Heller, S, Carey, ME, Dallosso, HM, Davies, MJ, et al. Biomedical, lifestyle and psychosocial characteristics of people newly diagnosed with Type 2 diabetes: baseline data from the DESMOND randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2008; 25(12):1454-61.
 6. Socialstyrelsen. Nationell utvärdering 2011 – Diabetesvård. Bilaga 8 Patientutbildning i grupp – en modellbaserad analys. 2012.
 7. Ekström, N, Miftaraj, M, Svensson, AM, Andersson Sundell, K, Cederholm, J, Zethelius, B, et al. Glucose-lowering treatment and clinical results in 163 121 patients with type 2 diabetes: an observational study from the Swedish national diabetes register. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(8):717-26.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2013-04-25 **Hälsoekonomi Update-rad** 2014-10-01

Ämne: NR Diabetes

Diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Beteendeorienterad patientutbildning i form av stödprogram baserat på kognitiv beteendeterapi (KBT) (rad D2)

Typ 1-diabetes - Gruppbaseade utbildningsprogram (rad D3)

Typ 2-diabetes - Gruppbaseade utbildningsprogram, givna av personer med pedagogisk kompetens (rad D4)

Typ 2-diabetes - Gruppbaseade utbildningsprogram, givna av personer utan pedagogisk kompetens (rad D5)

Typ 1-diabetes - Individuella utbildningsprogram (rad D6)

Typ 2-diabetes - Individuella utbildningsprogram (rad D7)

Sökning för samtliga frågeställningar (sökrad 1.-7.) efter sökstrategin i SBU:s systematiska översikt "Patientutbildning vid diabetes":

http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/patientutbildning_vid_diabetes_fulltext.pdf

Sökning gjord av: Edith Orem

På uppdrag av: Karin Wikblad/Erik Åhlin

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH/FT	"Diabetes Mellitus"[Mesh] OR diabetes[tiab] OR diabetic[tiab]	(419147) 473355
2.	MeSH/FT	("Patient Education as Topic"[Mesh]) OR "Health Education"[Mesh:NoExp] OR group based education*[tiab] OR empowerment[tiab] OR patient centered education[tiab] OR learner centered education[tiab] OR problem based[tiab] OR problem focused[tiab] OR social learning[tiab] OR self management training[tiab] OR coping skills training[tiab]	(124185) 132494

		OR knowledge based program*[tiab]	
3.	MeSH/FT	"Self Care"[Mesh] AND ("Education"[Mesh] OR "Teaching"[Mesh] OR education[tiab])	(10110) 11086
4.		2. OR 3.	(126494) 135178
5.		1. AND 4.	(9191) 9979
6.	MeSH	"Insulin"[Majr]	(74251) 77414
7.		5. NOT 6.	(8640) 9385
8.		7. AND Filters: Publication date from 2008/01/01 7. AND Filters: Publication date from 2012/07/01	(2281) 808
9.		7. AND Filters: Publication date from 2008/01/01, English, Adult: 19+ years 7. AND Filters: Publication date from 2012/07/01, English, Adult: 19+ years	(1092) 376
Ekonomi			
10.	MeSH	("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])	(699348) 751694
11.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab]	(462695) 526751
12.		10. OR 11.	(990946) 1093421
13.		9. AND 12.	(169: 17 systematic reviews/ meta-analysis, 44 RCT, 11 reviews, 110 övriga studie- och publikationstyper) 67: 4 systematic reviews/ meta-analysis, 17 RCT, 4 reviews, 45 övriga studie- och publikationstyper
14.		8. AND 12. AND in process[sb]	(3) 0

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2013-04-25
Hälsoekonomi **Uppdaterad** 2014-10-01

Ämne: NR Diabetes

Diabetes med otillräcklig glukoskontroll - Beteendeoriterad patientutbildning i form av stödprogram baserat på kognitiv beteendeterapi (KBT) (rad D2)

Typ 1-diabetes - Gruppbaseade utbildningsprogram (rad D3)

Typ 2-diabetes - Gruppbaseade utbildningsprogram, givna av personer med pedagogisk kompetens (rad D4)

Typ 2-diabetes - Gruppbaseade utbildningsprogram, givna av personer utan pedagogisk kompetens (rad D5)

Typ 1-diabetes - Individuella utbildningsprogram (rad D6)

Typ 2-diabetes - Individuella utbildningsprogram (rad D7)

Sökning för samtliga frågeställningar (sökrad 1.-11.) efter sökstrategin i SBU:s systematiska översikt "Patientutbildning vid diabetes":

http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/patientutbildning_vid_diabetes_fulltext.pdf

Sökning gjord av: Edith Orem

På uppdrag av: Karin Wikblad/Erik Åhlin

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	FT/KW	diabetes mellitus:kw (Word variations have been searched)	(13569) 17979
2.	FT/TI	diabetes or diabetic:ti (Word variations have been searched)	(16253) 21267
3.	FT/AB	diabetes or diabetic:ab (Word variations have been searched)	(17171) 22443
4.		1. OR 2. OR 3.	(24303) 31489
5.	FT/TI, AB, KW	"patient education":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(6476) 7774
6.	FT/TI, AB	"group based education*" or empowerment or "patient centered education" or "learner centered education" or "problem based" or "problem focused" or "social learning" or "self management training" or "coping skills training" or "knowledge based program*":ti or "group based education*" or empowerment or "patient centered education" or "learner centered education" or "problem based" or "problem focused" or "social learning" or "self management training" or "coping skills training" or "knowledge based program*":ab (Word variations have been searched)	(771) 942
7.	FT/KW	"self care":kw (Word variations have been searched)	(2383) 3246
8.	FT/TI, AB	education or teaching:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(26059) 31532
9.		7. AND 8.	(1186)

			1523
10.		5. OR 6. OR 9.	(7341) 8899
11.		4. AND 10.	(929) 1176
12.		11. from 2008 11. Publication Year from 2012	(364) 232
Ekonomi			
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	(20456) 24399
14.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	(18266) 21377
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	(1521) 1961
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	(1209) 1483
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	(2830) 3653
18.	FT/TI, AB, KW	cost or costs or "cost-effectiv*" or financial* or economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing or qol or QALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(38895) 48277
19.		13. OR 14. OR 15. OR 16. OR 17. OR 18.	(41979) 51936
20.		12. AND 19.	(76:) (CDSR/8) (DARE/2) (HTA/1) (EED/5) (Central/60) 60: CDSR/4 DARE/0 HTA/1 EED/10 Central/45

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Smärtsam diabetesneuropati

Bedömda rader: E7–E13

Tillstånd: Smärtsam diabetesneuropati (rad E7–E13)

Åtgärd: Behandling med tricykliska antidepressiva (TCA) (rad E7), Behandling med gabapentin (rad E8) Behandling med SSRI läkemedel (utom duloxetin) (rad: E9), Behandling med duloxetin (rad: E10), Behandling med pregabalin (rad: E11), Behandling med capsicacin (rad: E12), Behandling med transkutan elektrisk nervstimulering (TENS) (rad: E13)

Jämförelsealternativ: Vanlig behandling utan detaljerad beskrivning alternativt behandling med specificerat alternativt läkemedel (gabapentin, pregabalin, duloxetin, opioder)

Sammanfattande bedömning

Det är små skillnader i behandlingseffekt mellan pregabalin och gabapentin vilket medför att priset på läkemedlen blir avgörande för inkrementell kostnadseffektivitet vid smärtsam diabetesneuropati. Duloxetin kan medföra lägre kostnader och större livskvalitetsvinster som förstaleds- respektive andraledsbehandling i stället för gabapentin givet högre livskvalitetsvinster och lägre relativpriser. Underlaget till den hälsoekonomiska bedömningen utgörs av fyra modellstudier [1-4]. Granskade studier har acceptabel kvalitet men belyser inte alla behandlingsalternativ. En av fyra studier hade ett samhällsperspektiv och övriga ett begränsat hälso- och sjukvårdsperspektiv.

Lägsta pris per dygnsdos enligt TLV:s prisdatabas i januari 2014 var omkring 3 kronor för amitriptylin och gabapentin baserat på 600 mg tabletter, omkring 12 kronor för duloxetin och omkring 17 kronor för pregabalin.

Mot bakgrund av förhållandevis begränsade absoluta prisskillnader i läkemedelskostnad per dygn är det rimligt att individuellt anpassa läkemedelsbehandlingen för bästa patientnytta. Personer som uppnår god effekt med ett billigare läkemedel bör använda detta. Merkostnaden per år för läkemedlen som har en högre dygnskostnad motsvarar 2–3 läkarbesök i primärvården.

Arbetsmetod

Socialstyrelsen har genomfört en litteratursökning i PubMed samt Cochrane Library avseende hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnader och effekter av behandlingsalternativ vid smärtsam diabetesneuropati. Sökstrategin använde samma sökord för att identifiera tillstånd och åtgärd som den medicinska litteraturgenomgången, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar.

Litteratursökningarna genererade sammanlagt 279 referenser. Baserat på granskning av titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 9 artiklar vara relevanta för en fullständig genomgång. Granskningen avbröts för fem amerikanska studier eftersom principer för ersättning av vårdgivare och prisbild för behandlingar inom sjukvården skiljer sig mellan Sverige och USA [5-9]. Fyra av de återstående artiklarna var modellstudier. Två av de granskade studierna är nya jämfört med Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård 2010 [3, 4]. Vid uppdaterade separata litteratursökningar för raderna E7, E8, E10 samt E11 identifierades totalt 67 referenser. Flera av referenserna var dubletter eftersom studierna analyserade jämförelser mellan två eller fler läkemedel vid smärtsam diabetesneuropati och jämförelsealternativen återfanns på olika rader. Ingen av de 67 referenserna var relevant för svenska förhållanden.

Resultat från granskning av artiklar

Studier av relevans för den svenska kontexten

Resultat från genomgången av studier visar att det finns studier av god kvalitet genomförda i Storbritannien, Spanien, Sverige och Kanada. I linje med TLV:s anvisningar och riktlinjer för hälsoekonomiska bedömningar inkluderades modellstudier där effektmåttet som rapporterades var kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och där studiekontexten liknar den svenska (TLV 2003). Vid genomgången exkluderades studier från USA eftersom det finns betydande skillnader i principer för ersättning av vårdgivare och prisbild för behandlingar inom sjukvården. Fyra modellstudier granskades närmare. Dessa redovisas övergripande i tabell 1.

Tabell 1. Fyra granskade studier

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
Tarride m.fl. 2006 [1]	Dygnsdos medel (min-max): pregabalin 372 mg (150-600mg) vs gabapentin 2 400 mg (900-3 600 mg) Modellstudie	Endast direkta kostnader Kostnad per patient/12 veckor pregabalin: CAD 818 gabapentin: CAD 838	EQ5D ¹¹ (QALY) +0.0047 pregabalin vs gabapentin Smärtfria dagar +6 pregabalin vs gabapentin	Pregabalin ger lägre kostnader och större livskvalitetsvinster eller är under normal CE-tröskel.	Begränsad p.g.a. kort tidsperspektiv.
Rodriguez m.fl. 2007 [2]	Pregabalin (150-600mg) vs gabapentin (900-3 600mg) Modellstudie 12 veckor	Endast direkta kostnader pregabalin: EUR 1 049 gabapentin: EUR 951	HUI (QALY) +0.0048 pregabalin vs gabapentin Dagar med ingen/mild smärta +8 pregabalin vs gabapentin	Kostnad per vunnen QALY: EUR 20 535 (95 % KI 1 607-40 345)	Begränsad p.g.a. kort tidsperspektiv.
Beard m.fl. 2008 [3]	Jämför fem behandlingssekvenser där basalternativet är: [A] Triglycerider (TCA ,amitriptylin), antiepileptika (gabapentin, GBN), opioder (OPD tramadol) och de fyra alternativa sekvenserna är: [B] Duloxetin (DUL) -TCA-GBN-OPD [C] TCA- DUL-GBN-OPD [D] TCA-GBN-DUL-OPD [E] TCA-GBN-OPD-DUL. Beräkningar per 1 000 patienter Modellstudie 6 månader	Endast direkta läkemedelskostnader (per dag) samt kostnader för besök på grund av byte av preparat. DUL GBP 0.99 per dag (dos = 60 mg QD) Gabapentin GBP 3.18 (dos=1 800 mg) Pregabalin GBP 2.30 (dos= 600 mg) Amitriptylin GBP 0.12 (dos=75 mg) Opioder GBP 0.29 (dos=300 mg) 2005 år priser för läkemedel.	Andel med minst 50 % smärtlindring EQ-5D från klinisk studie QALY. [A] 0,36 per patient. [B] 0,37 QALY per patient 366,3 QALY per 1 000 patienter, 0,0025 QALY per patient jämfört med [A]. [C] 0,37 QALY per patient, 0,0019 QALY per patient jämfört med [A]. [D] 0,37 QALY per patient. 0,0016 QALY per patient jämfört med [A]. [E] 0,37 QALY per patient, 0,0016 QALY jämfört med [A].	Kostnad per vunnen QALY Strategierna [B] (DUL först) och [C] (DUL steg 2) leder till lägre kostnader och större livskvalitetsvinster jämfört med[A]. Jämfört med basalternativet kostar strategi [D] GBP 2 698 per QALY och strategi [E] GBP 2 109.	Kort tidsperspektiv. Begränsning till sjukvårdssektorn och inkluderar inte eventuella effekter på produktivitet på jobbet eller arbetsmarknadsaktivitet.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Begränsningar för svensk kontext
Prettyjohns m.fl. 2012 [4]	Utvärdering av kostnadseffektivitet av pregabalin som ett tillägg till vanlig vård (svaga opioider, starka opioider, antidepressiva, anti epileptika, analgetika) jämfört med vanlig vård för patienter med "refractory neuropathic pain". Modellstudie Tidsperspektiv 5 år Både hälso-och-sjukvårdsperspektiv och samhällsperspektiv Sverige	Kostnader baserade på en daglig dos 375 mg/dag (känslighetsanalys 150–600 mg per dag). Direkta kostnader (läkemedel, sjukvårdskostnader). Indirekta kostnader (förlorad produktivitet p.g.a. diabetes neuropati). Total kostnad för vanlig vård: direkta 114 172 SEK, indirekta 420 112 SEK Total kostnad för vanlig vård + behandling med pregabalin: 141 883 SEK, 431 648 SEK	QALY EQ-5D. Sjukvårdsperspektiv Vanlig vård: 0,43 QALY Vanlig vård + pregabalin: 0,68 QALY Samhällsperspektiv Vanlig vård: 0,55 QALY Vanlig vård + pregabalin: 0,77 QALY	Pregabalin + vanlig vård är kostnadseffektivt jämfört med vanlig vård i båda perspektiven. Sjukvårdsperspektiv. ICER för pregabalin + vanlig vård är SEK 51 616 per vunnen QALY. Samhällsperspektiv. ICER för pregabalin+vanlig vård är SEK 123 993 per vunnen QALY Känslighetsanalys indikerar att ICER är under SEK 348 000 i alla modelleringsscenario.	All data ej svensk. Patientgruppen omfattar även personer med neuropatisk smärta utan diabetes. Korrekturfel där resultat text och tabell skiljer sig. Studien är finansierad av Pfizer.

CAD = kanadensisk dollar, SEK = svensk kronor, EUR = Euro, GBP = Engelska pund

Redovisade resultat avseende kostnadseffektivitet i granskade artiklar

Tabellerade studier har ett kort tidsperspektiv, 12 veckor [1, 2] och 24 veckor [3]. Endast en studie har ett längre tidsperspektiv på 5 år [7]. Tre av studierna hade ett begränsat studieperspektiv och analyserade endast direkta kostnader. Endast en studie analyserade läkemedlen ur ett samhällsperspektiv [4]. Det saknas studier av kostnadseffektivitet för antidepressiva, tricykliska antidepressiva (förutom amitriptylin) och SSRI-läkemedel (utom duloxetin), capsicin, transkutan elektrisk nervsstimulering (TENS). Studierna kommer från Kanada [1], Spanien [2], Storbritannien [3] samt Sverige [4].

Inledningsvis presenterar tabell 2 beräknad kostnad per dag enligt svenska priser i januari 2014 för de läkemedel som inkluderas i de granskade studierna. Vid presentationen av respektive studie nedan kommenterar vi hur eventuella skillnader i prisförhållanden mellan läkemedel i studierna och de svenska förhållandena påverkar överförbarheten. Priserna på läkemedlet gabapentin varierade stort beroende på val av dosstorlek per tablett (jämför rad 2 och rad 3 i tabell 2).

Tabell 2. Svenska priser år 2014 för pregabalin, gabapentin, amitriptylin och duloxetin.

Studie	Läkemedel ATC kod	Dygnsdos	Styrka	Antal tabletter per dygn	Pris per dygn* Median Lägsta	Relativpris a) Median b) Lägsta
[1-3]	Pregabalin N03AX16	300 mg	300 mg	1	17,88 17,30	
[1-3]	Gabapentin N03AX12	2 400 mg	800 mg	3	30,36 30,18	Relativpris prega- balin/gabapentin: $17,88/30,36 = 0,59$ $17,30/30,18 = 0,57$
[1-3]	Gabapentin N03AX12	1 800 mg	600 mg	3	22,86 3,06	Relativpris prega- balin/gabapentin: $17,88/22,86 = 0,78$ $17,30/3,06 = 5,65$
[3]	Amitriptylin N06AA09	75 mg	25 mg	3	3,08 2,46	Relativpris amitripty- lin/gabapentin (dygns- dos 2 400 mg) $3,08/32,31 = 0,10$ $2,46/31,83 = 0,08$
[3]	Duloxetin N06AX21	60 mg	60 mg	1	12,23 11,54	

* Median resp. minimipris för samtliga produkter i given styrka från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket websida www.tlv.se, januari 2014.

Tarride och medförfattare jämförde i en modellstudie pregabalin och gabapentin avseende direkta sjukvårdskostnader inklusive diagnostik och icke-farmakologiska interventioner och livskvalitet mätt med EQ-5D [1]. Studien antog att behandlingsalternativen skiljde sig avseende läkemedelskostnader för pregabalin och gabapentin, men att övriga kostnader är lika. Studien finansierades av Pfizer Canada, Inc.

Författarna använde sig av den viktade genomsnittliga dygnskostnaden för pregabalin (CAD 4,54) och generiskt gabapentin (CAD 4,67) i kanadensiska dollar (2004 1 CAD = 5,6505 SEK). Priset per dygnsdos var i princip lika

stort vilket kan uttryckas som ett relativpris pregabalin/gabapentin på $4.54/4.67 \cong 0.97$. Svenska priser i januari 2014 innebär att en dygnsdos pregabalin är billigare än en dygnsdos gabapentin vid dygnsdos på 2 400 mg om tabletter med 800 mg används (tabell 2, rad 1 och rad 2). Dygnskostnaden med lägsta pris för gabapentin med 600 mg tabletter är i stället drygt 4 kronor och därmed en fjärdedel av dygnskostnaden för pregabalin.

Rodriguez och medförfattare replikerade samma studiedesign i hög utsträckning, men utgick från spanska priser och använde spanska kliniska data i stället för uppgifter från litteraturen [2]. Författarna fann en positiv inkrementell kostnadseffektkvot, det vill säga pregabalin hade bättre effekt men också högre kostnader. Motsvarande jämförelse mellan spanska och svenska relativpriser på läkemedel baseras på genomsnittliga dygnskostnaden för pregabalin (EUR 3,46) och gabapentin (EUR 2,82) i Euro (2006 1 EUR = 9,1268 SEK). Detta ger ett relativpris för pregabalin/gabapentin på $3,46/2,82 \cong 1,23$. Gabapentin var även i denna studie förhållandevis dyrt jämfört med svenska förhållanden.

Beard och medförfattare jämförde i en modellanalys fyra behandlingssekvenser inkluderande duloxetin som första eller senare linjers behandlingsalternativ, med basalternativets behandlingssekvens (amitriptylin-gabapentin-opioider) [3]. Studien gjorde indirekta jämförelser, det vill säga använder resultat från kliniska prövningar för respektive läkemedel i förhållande till placebo. Studien inkluderade kostnader för läkarbesök då personen byter läkemedel men uppgifter om eventuella andra skillnader saknas. Studieresultat drevs av antaganden om effekt och spridning. Eftersom studien jämförde behandlingssekvenser omfattande tre läkemedel kan inte motsvarande beräkning av relativpriser göras som för ovan studier av läkemedel (tabell 2). För en korrekt beräkning skulle uppgifter om övergångsannolikheter mellan behandlingsstegen behövas. Med utgångspunkt i medianpriser redovisar tabell 2 att pregabalin har en lägre dygnskostnad i Sverige än Storbritannien. Det engelska priset är cirka 25 kronor (2013 GBP 1 = 10,69 kronor) medan det svenska medianpriset är 18,12. Priset i Storbritannien på amitriptylin, gabapentin och duloxetine är 3 kronor, 34 kronor och 11 kronor vilket är högre än de svenska lägstapriserna i tabell 2. Dessa skillnader i relativpriser medför att studieresultaten inte är direkt överförbara till svenska förhållanden. Studien finansierades av Eli Lilly och av Boehringer Ingelheim.

Prettyjohns och medförfattare gjorde en modellstudie baserad på beslutsträd för att utvärdera kostnadseffektivitet av pregabalin som ett tillägg till vanlig vård (svaga opioder, starka opioder, antidepressiva, antiepileptika, analgetika) jämfört med sedvanlig vård för patienter med ”refractory neuropathic pain” [4]. Författarna använde svenska priser och redovisade resultat för både sjukvårds- och samhällsperspektiv. Studien har vissa kvalitetsbrister inklusive korrekturfel där resultat i tabell 5 inte överensstämmer med texten på sidan 1105. Studien analyserade en patientgrupp med refraktär neuropatisk smärta. Studien finansierades av Pfizer.

Diskussion

Granskade hälsoekonomiska utvärderingar av läkemedelsbehandling vid smärtsam diabetesneuropati inkluderar inkrementella kostnadseffektsanalyser av pregabalin jämfört med gabapentin (2 studier), pregabalin jämfört med

vanlig behandling (1 studie) samt duloxetin som ersättningspreparat enligt nuvarande behandlingstrappa enligt brittiska riktlinjer (1 studie). Kostnader utanför sjukvården inkluderas endast i en studie. Merparten av studierna har korta tidsperspektiv (12 eller 24 veckor) men detta behöver inte vara begränsande om behandlingens symptomlindringar kan förväntas vara konstanta för en hel behandlingsperiod. I jämförelsen mellan pregabalin och gabapentin antas små effektskillnader, vilket medför att priset på produkterna får stor betydelse för slutsatserna. Vid median och lägsta prisnivå har pregabalin relativt lägre pris jämfört med gabapentin i Sverige än i granskade studier. En studie beaktar hela behandlingstrappan och modellerar alternativa scenarier. Med utgångspunkt i att duloxetin har högre livskvalitetsvinster och gabapentin har högre dygnskostnader medför duloxetin lägre kostnader och större livskvalitetsvinster jämfört med den nuvarande standarden.

Givet att preparaten uppvisar små skillnader i behandlingseffekt kan dygnskostnaden för läkemedelsbehandling avgöra vilket preparat som väljs. Förekomst av biverkningar vid användning av preparat med låg kostnad per dygn motiverar byte till annat och dyrare preparat.

Slutsatser

- Vid smärtsam diabetesneuropati redovisas små skillnader i behandlingseffekt mellan pregabalin och gabapentin vilket medför att priset på läkemedlen blir avgörande för inkrementell kostnadseffektivitet.
- Vid smärtsam diabetesneuropati kan duloxetin ge lägre kostnader och större livskvalitetsvinster som förstaleds- respektive andraledsbehandling i stället för gabapentin givet högre livskvalitetsvinster och lägre relativpriser.
- Lägsta pris per dygnsdos enligt TLV:s prisdatabas i januari 2014 var omkring 3 kronor för amitriptylin och gabapentin baserat på 600 mg tableter, omkring 12 kronor för duloxetin, och omkring 17 kronor för pregabalin.
- Mot bakgrund av förhållandevis begränsade absoluta prisskillnader i läkemedelskostnad per dygn är det rimligt att individuellt anpassa läkemedelsbehandlingen för bästa patientnytta. Personer som uppnår god effekt med ett billigare läkemedel bör använda detta. Merkostnaden per år för läkemedlen i mellanprisnivå motsvaras av 2–3 läkarbesök i primärvården.

Referenser

1. Tarride, JE, Gordon, A, Vera-Llonch, M, Dukes, E, Rousseau, C. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: a Canadian perspective. *Clin Ther.* 2006; 28(11):1922-34.
2. Rodriguez, MJ, Diaz, S, Vera-Llonch, M, Dukes, E, Rejas, J. Cost-effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic pain due to diabetic polyneuropathy or postherpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(10):2585-96.
3. Beard, SM, McCrink, L, Le, TK, Garcia-Cebrian, A, Monz, B, Malik, RA. Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in the UK. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(2):385-99.

4. Prettyjohns, M, Sandelin, R, Lister, S, Norrefalk, JR. A cost-utility study of the use of pregabalin added to usual care in refractory neuropathic pain patients in a Swedish setting. *Journal of medical economics*. 2012; 15(6):1097-109.
5. Bellows, BK, Dahal, A, Jiao, T, Biskupiak, J. A cost-utility analysis of pregabalin versus duloxetine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2012; 26(2):153-64.
6. Cepeda, MS, Farrar, JT. Economic evaluation of oral treatments for neuropathic pain. *J Pain*. 2006; 7(2):119-28.
7. Udall, M, Harnett, J, Mardekian, J. Costs of pregabalin or gabapentin for painful diabetic peripheral neuropathy. *Journal of medical economics*. 2012; 15(2):361-70.
8. Wu, EQ, Birnbaum, HG, Mareva, MN, Le, TK, Robinson, RL, Rosen, A, et al. Cost-effectiveness of duloxetine versus routine treatment for U.S. patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *J Pain*. 2006; 7(6):399-407.
9. Zhao, Y, Sun, P, Watson, P. Medication adherence and healthcare costs among patients with diabetic peripheral neuropathic pain initiating duloxetine versus pregabalin. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(4):785-92.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-04-22 Uppdaterad 2014-09-01			
Ämne: NR Diabetes			
Diabetes med smärtsam neuropati - Behandling med tricykliska antidepressiva som första handsval (rad E7) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Mats Eliasson/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	"Diabetic Neuropathies"[MeSH] OR "Diabetes Mellitus"[MeSH]	(288768) 312260
2.	FT	diabetic neuropathy[tiab] OR diabetic neuropathi*[tiab] OR diabetic polyneuropathy[tiab] OR diabetic polyneuropathi*[tiab] OR diabetic peripheral neuropathy[tiab] OR diabetic peripheral neuropathi*[tiab] OR neuropathic pain[tiab]	(14793) 17406
3.	MeSH	"Neuralgia"[MeSH] AND "Diabetes Mellitus"[MeSH]	(304) 363
4.		1. OR 2. OR 3.	(298370) 324028
5.	MeSH	"Antidepressive Agents"[MeSH] OR "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action]	(118485) 123966
6.	FT	antidepressive agent*[tiab] OR antidepressives[tiab] OR Duloxetine[tiab] OR tricyclic antidepressant drug*[tiab] OR tricyclic antidepress*[tiab] OR tricyclic antidepressive agent*[tiab]	(10016) 10620
7.		5. OR 6.	(120780) 126519

8.	MeSH/FT	"Pain/drug therapy"[MeSH] OR pain*[tiab]	(431923) 490629
9.		4. AND 7. AND 8.	(913) 1039
10.		9. AND Filters: Publication date from 2008/01/01 9. AND Filters: Publication date from 2012/07/01	(370) 164
Ekonomi			
11.	MeSH	("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])	(698868) 748051
12.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab]	(462201) 522917
13.		11. OR 12.	(990115) 1086953
14.		10. AND 13.	(49) 14

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2013-04-22 Uppdaterad 2014-09-01			
Ämne: NR Diabetes			
Diabetes med smärtsam neuropati - Behandling med tricykliska antidepressiva som första handsval (rad E7) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Mats Eliasson/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees	(996) 1147
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	(13841) 16436
3.		1. OR 2.	(13841) 16436
4.	FT/TI, AB, KW	"diabetic neuropathy" or "diabetic neuropathi*" or "diabetic polyneuropathy" or "diabetic polyneuropathi*" or "diabetic peripheral neuropathy" or "diabetic peripheral neuropathi*" or "neuropathic pain":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(1887) 2321
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	(639) 772

6.		5. AND 2.	(43) 54
7.		3. OR 4. OR 6.	(15028) 17983
8.		MeSH descriptor: [Antidepressive Agents] explode all trees	(4380) 4900
9.	FT/TI, AB, KW	"antidepressive agent*" or antidepressives or Duloxetine or "tricyclic antidepressant drug*" or "tricyclic antidepress*" or "tricyclic antidepressive agent*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(5515) 6168
10.		8. OR 9.	(5515) 6168
11.		MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	(29246) 33104
12.	FT/TI, AB, KW	pain*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(56898) 70370
13.		11. OR 12.	(62281) 76261
14.		7. AND 10. AND 13.	(98) 124
15.		14. from 2007 ²⁰ 14. Publication Year from 2012	(56) 25
Ekonomi			
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	(20456) 24392
17.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	(18266) 21372
18.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	(1521) 1961
19.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	(1209) 1481
20.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	(2830) 3652
21.	FT/TI, AB, KW	cost or costs or "cost-effectiv*" or financial* or economic* or pharmaco-economic* or price* or pricing or qol or QALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(38895) 48108
22.		16. OR 17. OR 18. OR 19. OR 20. OR 21.	(41979) 51763
23.		15. AND 22.	(14:) (CDSR/2) (DARE/0) (HTA/1) (EED/5) (Central/6) 6: CDSR/2 DARE/0 HTA/0 EED/2

²⁰ Tidigare sökning gjordes 2007-04-17

			Central/2
--	--	--	------------------

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-04-22 Uppdaterad 2014-09-01			
Ämne: NR Diabetes			
Diabetes med smärtsam neuropati - Behandling med gabapentin som andrahandsval efter tricykliska antidepressiva (rad E8) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Mats Eliasson/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	"Diabetic Neuropathies"[MeSH] OR "Diabetes Mellitus"[MeSH]	(288768) 312260
2.	FT	diabetic neuropathy[tiab] OR diabetic neuropathi*[tiab] OR diabetic polyneuropathy[tiab] OR diabetic polyneuropathi*[tiab] OR diabetic peripheral neuropathy[tiab] OR diabetic peripheral neuropathi*[tiab] OR neuropathic pain[tiab]	(14793) 17406
3.	MeSH	"Neuralgia"[MeSH] AND "Diabetes Mellitus"[MeSH]	(304) 363
4.		1. OR 2. OR 3.	(298370) 324028
5.	MeSH	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action] OR "gabapentin" [Supplementary Concept]	(124229) 129733
6.	FT	anticonvulsants[tiab] OR gabapentin[tiab] OR convallis[tiab] OR neurontin[tiab]	(2381) 9806
7.		5. OR 6.	(125383) 133153
8.		4. AND 7.	(1862) 2314
9.		8. AND Filters: Publication date from 2008/01/01 8. AND Filters: Publication date from 2012/07/01	(742) 338
Ekonomi			
10.	MeSH	("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])	(698868) 748051
11.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR	(462201) 522917

		qol[tiab] OR QALY[tiab]	
12.		10. OR 11.	(990115) 1086953
13.		9. AND 12.	(70) 36

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2013-04-23 Uppdaterad 2014-09-01			
Ämne: NR Diabetes			
Diabetes med smärtsam neuropati - Behandling med gabapentin som andrahandsval efter tricykliska antidepressiva (rad E8) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Mats Eliasson/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees	(1014) 1147
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	(14169) 16436
3.		1. OR 2.	(14169) 16436
4.	FT/TI, AB, KW	"diabetic neuropathy" or "diabetic neuropathi*" or "diabetic polyneuropathy" or "diabetic polyneuropathi*" or "diabetic peripheral neuropathy" or "diabetic peripheral neuropathi*" or "neuropathic pain":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(1915) 2321
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	(652) 772
6.		5. AND 2.	(45) 54
7.		3. OR 4. OR 6.	(15373) 17983
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	(1876) 2083
9.	FT/TI, AB, KW	anticonvulsants or gabapentin or "cyclohexane-GABA" or convalis or neurontin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(2523) 2959
10.		8. OR 9.	(2523) 2959
11.		7. AND 10.	(163) 200

12.		11. from 2007 ²¹ 11. Publication Year from 2012	(84) 42
Ekonomi			
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	(20456) 24392
14.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	(18266) 21372
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	(1521) 1961
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	(1209) 1481
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	(2830) 3652
18.	FT/TI, AB, KW	cost or costs or "cost-effectiv*" or financial* or economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing or qol or QALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(38895) 48108
19.		13. OR 14. OR 15. OR 16. OR 17. OR 18.	(41979) 51763
20.		12. AND 19.	(10:) (CDSR/0) (DARE/0) (HTA/1) (EED/3) (Central/5) 11: CDSR/1 DARE/0 HTA/0 EED/4 Central/6

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2013-04-23 **Uppdaterad** 2014-09-01

Ämne: NR Diabetes

Diabetes med smärtsam neuropati - Behandling med duloxetin som andrahandsval efter

²¹ Tidigare sökning gjordes 2007-04-17

tricykliska antidepressiva (rad E10) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Mats Eliasson/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	"Diabetic Neuropathies"[MeSH] OR "Diabetes Mellitus"[MeSH]	(288899) 312260
2.	FT	diabetic neuropathy[tiab] OR diabetic neuropathi*[tiab] OR diabetic polyneuropathy[tiab] OR diabetic polyneuropathi*[tiab] OR diabetic peripheral neuropathy[tiab] OR diabetic peripheral neuropathi*[tiab] OR neuropathic pain[tiab]	(14813) 17406
3.	MeSH	"Neuralgia"[MeSH] AND "Diabetes Mellitus"[MeSH]	(305) 363
4.		1. OR 2. OR 3.	(298515) 324028
5.	MeSH	Antidepressive Agents[MeSH] OR Antidepressive Agents [Pharmacological Action]	(118510) 123966
6.	MeSH	duloxetine [Supplementary Concept]	(923) 1083
7.	FT	Duloxetine[tiab] OR Cymbalta[tiab] OR Yentreve[tiab] OR SNRI[tiab] OR serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*[tiab]	(1900) 2325
8.		5. OR 6. OR 7.	(119099) 124762
9.	MeSH/FT	"Pain/drug therapy"[MeSH] OR pain*[tiab]	(432189) 490629
10.		4. AND 8. AND 9.	(777) 895
11.		10. AND Filters: Publication date from 2008/01/01 10. AND Filters: Publication date from 2012/07/01	(322) 142
Ekonomi			
12.	MeSH	("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])	(699120) 748051
13.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab]	(462424) 522917
14.		12. OR 13.	(990523) 1086953
15.		11. AND 14.	(43) 13

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2013-04-24

Uppdaterad 2014-09-01			
Ämne: NR Diabetes			
Diabetes med smärtsam neuropati - Behandling med duloxetin som andrahandsval efter tricykliska antidepressiva (rad E10) Hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Edith Orem			
På uppdrag av: Mats Eliasson/Erik Åhlin			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees	(996) 1147
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	(13841) 16436
3.		1. OR 2.	(13841) 16436
4.	FT/TI, AB, KW	"diabetic neuropathy" or "diabetic neuropathi*" or "diabetic polyneuropathy" or "diabetic polyneuropathi*" or "diabetic peripheral neuropathy" or "diabetic peripheral neuropathi*" or "neuropathic pain":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(1887) 2321
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	(639) 772
6.		5. AND 2.	(43) 54
7.		3. OR 4. OR 6.	(15028) 17983
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents] explode all trees	(4380) 4900
9.	FT/TI, AB, KW	Duloxetine or Cymbalta or Yentreve or SNRI or "serotonin norepinephrine reuptake inhibitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(433) 635
10.		8. OR 9.	(4696) 5383
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees	(29246) 33104
12.	FT/TI, AB, KW	pain*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(56898) 70370
13.		11. OR 12.	(62281) 76261
14.		7. AND 10. AND 13.	(77) 103
15.		14. from 2007 ²² 14. Publication Year from 2012	(47) 24
Ekonomi			
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	(20456) 24392

²² Tidigare sökning gjordes 2007-04-17

17.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	(18266) 21372
18.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	(1521) 1961
19.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	(1209) 1481
20.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	(2830) 3652
21.	FT/TI, AB, KW	cost or costs or "cost-effectiv*" or financial* or economic* or pharmaco-economic* or price* or pricing or qol or QALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(38895) 48108
22.		16. OR 17. OR 18. OR 19. OR 20. OR 21.	(41979) 51763
23.		15. AND 22.	(12:) (CDSR/2) (DARE/0) (HTA/1) (EED/5) (Central/4) 6: CDSR/2 DARE/0 HTA/0 EED/2 Central/2

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2013-04-24 **Uppdaterad** 2014-09-01

Ämne: NR Diabetes

Diabetes med smärtsam neuropati - Behandling med pregabalin som andrahandsval efter tricykliska antidepressiva (rad E11) Hälsoekonomi

Sökning gjord av: Edith Orem

På uppdrag av: Mats Eliasson/Erik Åhlin

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	"Diabetic Neuropathies"[MeSH] OR "Diabetes	(288768)

		Mellitus"[MeSH]	312260
2.	FT	diabetic neuropathy[tiab] OR diabetic neuropathi*[tiab] OR diabetic polyneuropathy[tiab] OR diabetic polyneuropathi*[tiab] OR diabetic peripheral neuropathy[tiab] OR diabetic peripheral neuropathi*[tiab] OR neuropathic pain[tiab]	(14793) 17406
3.	MeSH	"Neuralgia"[MeSH] AND "Diabetes Mellitus"[MeSH]	(304) 363
4.		1. OR 2. OR 3.	(298370) 324028
5.	MeSH	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action] OR "pregabalin" [Supplementary Concept]	(124229) 129733
6.	FT	anticonvulsants[tiab] OR pregabalin[tiab] OR lyrica[tiab]	(6850) 7623
7.		5. OR 6.	(126696) 132599
8.		4. AND 7.	(1964) 2240
9.		8. AND Filters: Publication date from 2008/01/01 8. AND Filters: Publication date from 2012/07/01	(728) 353
Ekonomi			
10.	MeSH	("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])	(699120) 748051
11.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab]	(462424) 522917
12.		10. OR 11.	(990523) 1086953
13.		9. AND 12.	(76) 42

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2013-04-24

Uppdaterad 2014-09-01

Ämne: NR Diabetes

Diabetes med smärtsam neuropati - Behandling med pregabalin som andrahandsval efter tricykliska antidepressiva (rad E11) Hälsoekonomi

Sökning gjord av: Edith Orem

På uppdrag av: Mats Eliasson/Erik Åhlin

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **) (2013 års resultat inom parentes)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees	(1014) 1147

2.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	(14169) 16436
3.		1. OR 2.	(14169) 16436
4.	FT/TI, AB, KW	"diabetic neuropathy" or "diabetic neuropathi*" or "diabetic polyneuropathy" or "diabetic polyneuropathi*" or "diabetic peripheral neuropathy" or "diabetic peripheral neuropathi*" or "neuropathic pain":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(1915) 2321
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	(652) 772
6.		5. AND 2.	(45) 54
7.		3. OR 4. OR 6.	(15373) 17983
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	(1876) 2083
9.	FT/TI, AB, KW	anticonvulsants or pregabalin or lyrica:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(2276) 2694
10.		8. OR 9.	(2276) 2694
11.		7. AND 10.	(135) 199
12.		11. from 2007 ²³ 11. Publication Year from 2012	(88) 67
Ekonomi			
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	(20456) 24392
14.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	(18266) 21372
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	(1521) 1961
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	(1209) 1481
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	(2830) 3652
18.	FT/TI, AB, KW	cost or costs or "cost-effectiv*" or financial* or economic* or pharmaco-economic* or price* or pricing or qol or QALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	(38895) 48108
19.		13. OR 14. OR 15. OR 16. OR 17. OR 18.	(41979) 51763
20.		12. AND 19.	(16:) (CDSR/0) (DARE/0) (HTA/1) (EED/9) (Central/5) 21: CDSR/2

²³ Tidigare sökning gjordes 2007-04-17

			DARE/0 HTA/0 EED/13 Central/6
--	--	--	--

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Sårbehandling vid diabetes

Bedömda rader: E28–E31, E33, E34

Tillstånd: Diabetes med svårläkta fotsår (rad E28)

Diabetes med svårläkta infekterade fotsår (rad E29)

Diabetes med svårläkta infekterade fotsår (rad E30)

Diabetes med svårläkt fotsår och infektion (rad E31)

Diabetes med djupa fotsår (rad E33). Diabetes och svårläkt fotsår (rad E34)

Åtgärd: Konservativ sårvård med tillväxtfaktorer, matrixmodulatorer, cellmattor eller cellkulturer (rad E28). Konservativ sårvård med kompresser, förband, plattor eller geler (rad E29), Konservativ sårvård med lokala antimikrobiella medel eller silverimpregnerade förband (rad E30), Konservativ sårvård med G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) (rad E31), Behandling med undertryck (rad E33), Behandling med hyperbar syrgas (rad E34)

Sammanfattande bedömning

Det saknas publicerade studier av kostnadseffektivitet för olika former av konservativ sårvård, behandling med undertryck samt behandling med hyperbar syrgas som är relevanta för svenska förhållanden och av tillräcklig kvalitet. En studie från Storbritannien [1] skattar kostnaderna för förband och analyserar den kliniska effekten samt effekten på livskvalitet utan att göra en formell kostnadseffektivitetsanalys. Socialstyrelsens genomgång av den medicinska litteraturen visar att underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av olika alternativ för konservativ sårbehandling medan det finns begränsad evidens för positiv effekt av undertrycksbehandling och måttlig evidens för positiv effekt av hyperbar syrgasbehandling.

Det är inte möjligt att inom ramen för Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård beräkna kostnadseffektivitet för konservativ sårvård, undertrycksbehandling och hyperbar syrgasbehandling. I stället redovisas enkla kostnadsberäkningar för nio typfall med olika typer av konservativ sårbehandling, frekvens för omläggning och tid innan såret är läkt. Dessa typfall är generaliserande och i praktiken beror den faktiska resursförbrukningen på många faktorer såsom exempelvis sårets ursprungliga skick och grad av infektion, patientens läkningsförmåga och cirkulation samt sjuksköterskans erfarenhet och kompetens. Den resursförbrukning och de kostnadsskattningar som redovisas i dokumentet bygger på bedömningar som gjorts tillsammans med en panel bestående av två läkare och en diabetessjuksköterska.

Mot bakgrund av de kostnadsskillnader som illustreras av typfallen som redovisas nedan och avsaknaden av studier som påvisar signifikanta skillnader i tid till läkning för alternativa former av konservativ sårvård förefaller det rimligt att använda det billigaste alternativet av förband i första hand.

Arbetsmetod

En hälsoekonomisk litteratursökning har gjorts i PubMed för rad E29, E30, E31, E33, E34. Sökstrategin bygger på att tillstånd och åtgärder definieras på samma sätt som vid medicinsk litteratursökning och kostnads- och kostnads-effektstudier identifieras med vida sökord (Bilaga 1). Totalt 321 artiklar identifierades i sökningen. En av de granskade artiklarna innehöll en hälsoekonomisk utvärdering av åtgärderna. En HTA-rapport som byggde på en klinisk randomiserad studie kommenterade kostnadseffektivitet för tre förband som används i brittisk klinisk praxis [1] och två studier innehöll resursförbrukning för behandling med hyperbar syrgas i Sverige och Storbritannien [2, 3]

Socialstyrelsens genomgång av den medicinska litteraturen visar att underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av olika alternativ för konservativ sårbehandling medan det finns begränsad evidens för positiv effekt av undertrycksbehandling och måttlig evidens för positiv effekt av hyperbar syrgasbehandling.

I underlaget redovisas enkla kostnadsberäkningar för nio typfall med olika typer av sårbehandling, frekvens för omläggning och tid innan såret är läkt. Dessa beräkningar är illustrativa och typfallens resursförbrukning och kostnader bygger på bedömningar som gjorts tillsammans med en expertpanel bestående av två läkare (Magnus Löndahl, Katarina Fagher, Skånes universitetssjukhus, Lund) och en fotvårdsspecialist (Åsa Asmundsson, Skånes universitetssjukhus, Lund). Priser för material och hämtas från Region Skånes prislistor [4].

Kostnader för sårbehandling

Förband och kompresser i konservativ sårbehandling

En HTA rapport av Jeffcoate m.fl. [1] använder data från en randomiserad klinisk prövning i Storbritannien för att göra en bedömning av kostnadseffektivitet av tre olika sårforband: Inadine, Aquacel och N-A. Efter analys av läkningstid, uppkomst av nya sår, amputation och infektion finner Jeffcoate m.fl. ingen säkerställd skillnad i effekt mellan förbanden. Författarna drog slutsatsen att om det inte finns skillnader i effekt ska det billigaste förbandet användas. Studien redovisar medelkostnad per patient och antal enheter som använts av förbanden.

Expertpanelen bedömde att studiens tre typer av förband är relevanta för svenska förhållanden. Beräkningarna utgår från priser för omläggningsmaterialen: Iodabsorb, Aquacel och Sorbact som finns på den svenska marknaden. Alla tre omläggningsmaterialen finns i olika storlekar och för kostnadsberäkningarna utgick vi från expertpanelens bedömning av vilka storlekar som är vanligt förekommande i svensk klinisk praxis. De storlekar som används räcker till flera omläggningar.

Storleken på sår och resursanvändningen varierar från person till person. Typfallen konstrueras utifrån ett sår som är 1,5×1,5 cm och behöver förband på 2×2 cm per omläggning. Beräkningarna bygger också på att ett sår kan

läka olika fort. Enligt expertpanelens bedömning kan många sår läka inom 4 månader och under denna tid behöva omkring 40 omläggningar. Tabell 1 anger kostnaderna för en omläggning med ett förband i 2 × 2 cm i Sverige.

Panelen anger att en omläggning tar 20 minuter och görs av en diabetes-sjuksköterska. Heltidslönerna för sjuksköterskor beräknas vara 29 000 kronor (SCB 2012).²⁴ Heltidsarbete beräknas motsvara 172 timmar i månaden (SCB, 2012). Minutlöner har beräknats som heltidslön dividerat med 172 timmar och 60 minuter. Minutkostnaden för diabetessjuksköterskor beräknas därför vara 2,81 kronor per minut med ovanstående beräkningsmetod. Kostnaden för omläggningsmaterial och personaltid för typfall till närmsta krona anges i tabell 2. Tabell 2 visar att personalkostnaden är den största delen av den totala kostnaden medan materialkostnaden i de flesta fall är en liten del. Kostnaden är störst för förband med Iodabsorb.

Tabell 1. Kostnad för tre sorters omläggningsmaterial.

Förband i brittisk HTA-rapport	Förband i Sverige	Pris per 2 × 2 cm i Sverige
Inadine	Iodabsorb (baserat på 4 × 6 cm)*	9 kr
Aquacel	Aquacel (baserat på 10 × 10 cm)**	1,26 kr
N-A	Sorbact (baserat på 2 × 50 cm)***	0,67 kr

*En förpackning med Iodosorb 5 g 4 × 6 cm med 5 st per förpackning kostar 270,12 kr.

** En förpackning med Aquacel 10 × 10 cm med 10 st per förpackning kostar 314,01 kr.

*** En förpackning med Sorbact 2 × 50 cm med 20 st per förpackning kostar 332,70 kr.

Tabell 2. Enkel kostnadsberäkning omfattande omläggningsmaterial och personaltid för typfall där såret läkt efter 16 respektive 24 veckor.

Material	Antal omläggningar per vecka	Tid att läka (veckor)	Kostnad per läkt sår		
			Material	Personal	Total
Sorbact*	2	16	42	1 798	1 840
		24	64	2 698	2 762
	1	16	20	899	919
Aquacel	2	16	40	1 798	1 838
		24	60	2 698	2 758
	1	16	20	899	939
Iodosorb	2	16	288	1 798	2 086
		24	432	2 698	3 130
	1	16	144	899	1 043

* Antagande att förbandet läggs dubbelt.

²⁴ Genomsnittslönen för "övriga sjuksköterskor", kod 3239, har valts från SCB:s databas.

Behandling med undertryck

En rapport från Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU, redovisar kostnader för utrustning för undertrycksbehandling [5]. SBU bygger på uppskattningar av kostnader från Infektionskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset (SU)/Östra samt Thoraxkliniken, SU/Sahlgrenska. Infektionskliniken, SU/Östra äger inga egna vakuumpumpar utan hyr dem. Kostnaden för allt omlägningsmaterial och pump har beräknats till 3 843 kronor per vecka, vilket motsvarar 549 kronor per dag [1]. SU/Sahlgrenska, har kostnaden för undertrycksbehandling beräknats till 6 667 kronor per omläggning men det saknas närmare beskrivning hur kostnaderna räknas ut. Mot bakgrund av fyra publicerade studier som även beaktat kostnader för personal och förbandsmaterial konstaterar SBU att kostnaden per omläggning är högre för behandling med undertryck än för konservativ sårbehandling, men att antalet omläggningar är färre vilket leder till lägre kostnader för personal och material. Studierna visar att de totala kostnaderna för sårbehandlingen blir lika stora genom detta.

Expertpanelen menar att resultatet av en behandling av undertryck är beroende av pumpen som används. Pumparna vid Lunds universitetssjukhus hyrs. En studie finansierad av en tillverkare av pumpar [2] anger att förband måste bytas efter 48–72 timmar. Expertpanelen menar också att en omläggning tar längre tid när metoden med undertryck används. Storleken på kostnaderna från SBU-rapporten kontrolleras med expertpanelen som anger att maskinerna brukar hyras och att kostnaderna är likartade vid Skånes universitetssjukhus.

Behandling med hyperbar gas

Behandling med hyperbar syrgas förutsätter tillgång till tryckkamarutrustning. Investeringskostnaden för en tryckkammare beror på storlek och typ. En tryckkammare kan användas för flera olika ändamål och under lång tid. Marginalkostnaden för att ytterligare en person erhåller behandlingen beror framför allt på personal och driftskostnad när väl investeringen är gjord. Kostnaden för tryckkammaren är utanför ramarna i denna analys då tryckkammaren inte endast används för sårbehandling. De granskade studierna redovisar inte kostnader uppdelat på investeringskostnad och marginalkostnad. Tillsammans med expertpanelen gjordes en bedömning av kostnaden för behandling med hyperbar syrgas.

Priserna för behandling med hyperbar syrgas varierar internationellt med låga priser i Belgien och högre i USA. Löndahl m.fl. [3] anger att en typisk behandlingsserie är 40 sessioner, 85 minuter per dag (95 minuter totalt med 5 minuters kompression och 5 minuters dekompression). Abidia m.fl. [6] anger en likande resursförbrukning med 30 sessioner som varar 90 minuter.

Arnell m.fl. [7] skattar kostnaden för en behandling av hyperbar syrgas till 2 600 kronor per session. En normal behandlingsserie enligt Arnell m.fl. är 30 gånger och kostnaden blir 78 000 kronor per patient. Arnell m.fl. redogör inte för metoden vid beräkning av modellen.

Enligt expertpanelen kostar en behandlingsserie av hyperbar syrgas omkring 90 000 kronor per patient. Uppskattning av kostnaden för hyperbar syrgas vid behandling av sår är svår då antalet sessioner samt resursförbruk-

ningen beror på sårets ursprungliga skick. Kostnader för eventuell produktivitetstapp kan ha mindre betydelse eftersom en betydande andel av patientgruppen har lämnat arbetsmarknaden på grund av ålder.

Slutsatser

- Det är inte möjligt att, inom ramen för Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård, beräkna kostnadseffektivitet för undertrycksbehandling och hyperbar syrgasbehandling.
- En detaljerad kostnadssammanställning är svår då resursförbrukning beror på många faktorer (sårets ursprungliga skick, personalens erfarenhet och kompetens, infektion).
- Vid konservativ sårvård kan det billigaste alternativet användas eftersom det inte finns stöd för skillnader i effekt.
- Kostnaden för hyperbar syrgas bedöms vara omkring 90 000 kronor per patient i Sverige för en behandlingssession omfattande 40 tillfällen.
- Behandling med undertryck kan enligt en rapport från Statens beredning för medicinsk utvärdering kosta 3 800 kronor per vecka. Den totala kostnaden beror på sårets läkningstid och tillkommande personalkostnader.

Referenser

1. Jeffcoate, WJ, Price, PE, Phillips, CJ, Game, FL, Mudge, E, Davies, S, et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. *Health Technol Assess.* 2009; 13(54):1-86, iii-iv.
2. Blume, PA, Walters, J, Payne, W, Ayala, J, Lantis, J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2008; 31(4):631-6.
3. Löndahl, M, Katzman, P, Nilsson, A, Hammarlund, C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33(5):998-1003.
4. Region Skåne. Produkter för sårbehandling - Upphandlade i Region Skåne fr o m 2011-04-01. 2013.
5. SBU. Vakuumassisterad sårbehandling. SBU alert-rapport. Nr. 2011-09. 2011.
6. Abidia, A, Laden, G, Kuhan, G, Johnson, BF, Wilkinson, AR, Renwick, PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 25(6):513-8.
7. Arnell, P, Ekre, O, Oscarsson, N, Rosén, A, Eriksson, M, Svanberg, T, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers and late radiation tissue injuries of the pelvis. Västra Götalandsregionen HTA-center, 2012-44. 2012.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2013-05-24

Ämne: NR Diabetes hälsoekonomi

Diabetes med svårt läkta infekterade fotsår – konservativ sårvård med kompresser, förband, plattor eller geler (rad E29)

Sökning gjord av: Christian Linders/Edith Orem			
På uppdrag av: Claes-Göran Östenson och Magnus Löndahl			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Bandages"[Mesh] OR "Exudates and Transudates"[Mesh] OR "Colloids/therapeutic use"[Mesh] OR "Polyurethanes"[Mesh] OR "Pharmaceutical Preparations"[Mesh] OR "Hyperbaric Oxygenation"[Mesh]	587 304
2.	MeSH	"Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh]	1 029
3.	MeSH/FT	Dalteparin[tiab] OR dressing[tiab] OR silver[tiab] OR drugs[tiab] OR maggot*[tiab]	531 114
4.		1. OR 2 .OR 3.	1 058 634
5.	MeSH	"Diabetic Foot"[Mesh]	5 310
6.		4. AND 5.	692
7.	FT	(diabetic[tiab] OR diabetes[tiab])	373 982
8.		4. AND 7.	23 697
9.		8. AND (foot OR feet)	925
10.		9. OR 6.	1 040
11.		10. AND Filters: Publication date from 2007/01/01	482
Ekonomi			
12.	MeSH	("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])	702 036
13.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab]	466 578
14.		12. OR 13.	996 742
15.		11. AND 14.	91: 20 systematic reviews/ meta-analysis, 7 RCT, 34 reviews, 3 in process, 43 övriga studie- och publikationstyper (visst överlapp mellan kategorierna)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed).

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utsluts.

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln).

FT = Fritextterm/er.

tiab= sökning i title- och abstractfälten.

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Söksträng:

(((((("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]))) OR (cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab]))) AND (((((((("Bandages"[Mesh] OR "Exudates and Transudates"[Mesh] OR "Colloids/therapeutic use"[Mesh] OR "Polyurethanes"[Mesh] OR "Pharmaceutical Preparations"[Mesh] OR "Hyperbaric Oxygenation"[Mesh])) OR ("Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh])) OR (Dalteparin[tiab] OR dressing[tiab] OR silver[tiab] OR drugs[tiab] OR maggot*[tiab]))) AND ("Diabetic Foot"[Mesh]))) OR (((((((("Bandages"[Mesh] OR "Exudates and Transudates"[Mesh] OR "Colloids/therapeutic use"[Mesh] OR "Polyurethanes"[Mesh] OR "Pharmaceutical Preparations"[Mesh] OR "Hyperbaric Oxygenation"[Mesh])) OR ("Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh])) OR (Dalteparin[tiab] OR dressing[tiab] OR silver[tiab] OR drugs[tiab] OR maggot*[tiab]))) AND (diabetic[tiab] OR diabetes[tiab]))) AND (foot OR feet)) AND (("2007/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2013-05-24			
Ämne: NR Diabetes hälsoekonomi			
Diabetes med svåriläkta infekterade fotsår – konservativ sårvård med lokala antimikrobiella medel eller silverimpregnerade förband (rad E30)			
Sökning gjord av: Hanna Olofsson/Edith Orem			
På uppdrag av: Jan Apelqvist			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	14 397
2.	FT/Ti, AB, KW	diabetes or diabetic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25 029
3.		1. OR 2.	25 063
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Foot Ulcer] explode all trees	458
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Wound Healing] explode all trees	3 929
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Skin Ulcer] explode all trees	1 661
7.	FT/Ti, AB, KW	"foot ulcer*" or "diabetic foot wound*" or "foot infection*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	606
8.		4. OR 5. OR 6. OR 7.	5 175
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees	8 388
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Anti-Infective Agents, Local] explode all trees	1 508
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Silver Compounds] explode all trees	125
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Silver] explode all trees	154
13.	FT/Ti, AB, KW	antibacterial* or "anti bacterial*" or silver* or antimicrobial* or "anti microbial*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11 849
14.		9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13.	13 706
15.		3. AND 8. AND 14.	75
Ekonomi			
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	21 263

17.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	19 241
18.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	1 648
19.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	1 251
20.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	3 015
21.	FT/TI, AB, KW	cost or costs or "cost-effectiv*" or financial* or economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing or qol or QALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39 924
22.		17. OR 18. OR 19. OR 20. OR 21. OR 22.	43 096
23.		15. AND 22.	19: CDSR/3 DARE/2 HTA/0 EED/5 Central/9

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library).

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

Qualifier = aspekt av ämnet.

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews.

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects.

HTA = Health Technology Assessment Database.

EED = NHS Economic Evaluation Database.

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Databas: Pubmed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-05-24			
Ämne: NR Diabetes hälsoekonomi			
Fotsår och sårsvård med G-CSF (rad E31)			
Sökning gjord av: Christian Linders/Edith Orem			
På uppdrag av: Claes-Göran Östenson & Magnus Löndahl			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Granulocyte Colony-Stimulating Factor"[Mesh]	12 553
2.	FT	"granulocyte colony stimulating factor"	16 371
3.		1. OR 2.	16 371
4.	MeSH	"Diabetic Foot"[Mesh]	5 310
5.	FT	((diabetes OR diabetic) AND (foot OR feet))	11 308
6.		4. OR 5.	11 308
7.		6. AND 3.	31
8.		6. AND g-csf	41

9.		7. OR 8.	41
Ekonomi			
10.	MeSH	("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])	702 036
11.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab]	466 578
12.		10. OR 11.	996 742
13.		9. AND 12.	7: 4 systematic reviews, 6 reviews (visst överlapp mellan kategorierna)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed).

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

FT = Fritextterm/er.

tiab= sökning i title- och abstractfälten.

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Söksträng:

(((((("Diabetic Foot"[Mesh])) OR ((diabetes OR diabetic) AND (foot OR feet)))) AND (((("Granulocyte Colony-Stimulating Factor"[Mesh])) OR ("granulocyte colony stimulating factor")))) OR (((("Diabetic Foot"[Mesh])) OR ((diabetes OR diabetic) AND (foot OR feet)))) AND g-csf))) AND (((("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])) OR (cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab]))

Databas: Pubmed Databasleverantör: NLM Datum: 2013-04-24			
Ämne: Diabetes NR E33. Diabetes med djupa fotsår – behandling med undertryck hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Christian Linders/Edith Orem			
På uppdrag av: Claes-Göran Östenson och Magnus Löndahl			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	FT	"vacuum therapy"	170
2.	FT	"vacuum assisted closure"	818
3.	FT	Vac	2 241
4.	MeSH	"Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh]	974
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.	3 400
6.	MeSH	"Diabetic Foot"[Mesh]	5 197
7.	FT	((diabetes OR diabetic)) AND (foot OR feet)	11 018
8.		6. OR 7.	11 018

9.		5. AND 8.	120
10.		9. AND Filters: Publication date from 2007/01/01	96
Ekonomi			
11.	MeSH	("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])	699 264
12.	FT	cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab]	462 568
13.		11. OR 12.	990 767
14.		10. AND 13.	20, varav 6 systematic reviews, 2 RCT, 6 reviews, 10 övriga studie- och publikationstyper (visst överlapp mellan kategorierna)

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed).

FT = Fritextterm/er.

tiab= sökning i title- och abstractfälten.

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade.

Söksträng:

(((((("Diabetic Foot"[Mesh])) OR (((diabetes OR diabetic) AND (foot OR feet)))) AND (((("vacuum therapy")) OR ("vacuum assisted closure")) OR (Vac)) OR ("Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh]) AND (("2007/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND (((("Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh])) OR (cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost-effectiv*[tiab] OR financial*[tiab] OR economic*[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR qol[tiab] OR QALY[tiab]))))

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2013-04-25			
Ämne: Diabetes NR E34 Diabetes och svåräkt fotsår – behandling med hyperbar syrgas hälsoekonomi			
Sökning gjord av: Christian Linders/Edith Orem			
På uppdrag av: Claes-Göran Östenson och Magnus Löndahl			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Diabetic Foot] explode all trees	403
2.	FT/TI, AB, KW	diabetes or diabetic:ti,ab,kw and foot or feet:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 012
3.		1. OR 2.	1 012
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Hyperbaric Oxygenation] explode all trees	342

5.	FT/TI, AB, KW	"hyperbaric oxygen*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	632
6.		4. OR 5.	632
7.		3. AND 6.	38
8.		7. from 2007	19
Ekonomi			
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	20 456
10.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	18 266
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	1 521
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	1 209
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	2 830
14.	FT/TI, AB	cost or costs or "cost-effectiv*" or financial* or economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing or qol or QALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38 895
15.		9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13. OR 14.	41 979
16.		8. AND 15.	3: CDSR/0 DARE/0 HTA/1 EED/1 Central/1

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library).

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews.

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects.

HTA = Health Technology Assessment Database.

EED = NHS Economic Evaluation Database.

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

De fetmarkerade referenserna finns nedsparde.

Bilaga 1. Modellanalys i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård

Design, startvärden, kostnader för resursanvändning och livskvalitetsviker

Modell för hälsoekonomiska utvärderingar vid typ 2-diabetes

För riktlinjernas hälsoekonomiska analys av långsiktiga kostnader och konsekvenser av förbättrad glukoskontroll användes ”The IHE cohort model of type 2 diabetes”. Modellen är validerad av Lundqvist m.fl. [1] och i den artikelns bilaga 1 finns en beskrivning av modellens design och innehåll.

Modellen är en öppen kohortmodell som innehåller sinsemellan beroende Markovprocesser som fångar utveckling och fortsatt progression av diabeteskomplikationer. Det är sju parallella Markovprocesser som beskriver tre mikrovaskulära och fyra makrovaskulära diabeteskomplikationer. En Markovprocess innebär att modellen innehåller tidsberoende övergångssannolikheter som styr hur patienter förflyttar sig mellan hälsotillstånd. Modellen bygger på publicerade riskekvationer för mikrovaskulära och makrovaskulära diabeteskomplikationer samt diabetesspecifika dödlighetsrisker från studier baserade på svenska och internationella data. För analysen laddades modellen med kostnader för förebyggande diabetesbehandling och diabeteskomplikationer som speglar svensk sjukvård samt publicerade data över livskvalitet.

Resultat från modellens skattningar omfattar förväntade kostnader för sjukvården (behandlingskostnader, kostnader för akuta händelser, kostnader för diabetesrelaterade mikro- och makrovaskulära komplikationer) och kostnader på grund av produktionsförluster samt patientnytta (överlevnad, livskvalitet i QALY, ackumulerade antal mikro- och makrovaskulära händelser).

Data om riskfaktorer för patienter, kostnader och livskvalitet som modellen laddats med för simuleringar inom ramen för Socialstyrelsens nationella riktlinjer, baseras på publicerade källor. I första hand har data från Nationella diabetesregistret (NDR) använts för att ställa in startvärden i modellen. I de fall information i NDR var otillräcklig har andra publicerade källor använts.

Modellens startvärden: Profiler för prevalent population med typ 2-diabetes

Modellens startvärden baserades data från NDR och avser den prevalenta populationen med typ 2-diabetes år 2011. Vi utgick från publicerade resultat som rapporterats på gruppnivå. Ekström och medförfattare analyserade 163 121 personer med typ 2-diabetes som var registrerade i NDR år 2009 [2]. Artikeln beskrev kliniska faktorer och riskfaktorkontroll för 13 grupper som

definierades av typ av blodglukossänkande behandling. För att ställa in modellens startvärden användes uppgifter för gruppen som behandlades med metformin i publikationen. I tabell 1 redovisas modellens startvärden vad gäller demografiska och kliniska egenskaper hos patientpopulationen.

Tabell 1. Kohortens demografiska och kliniska egenskaper: Modellens startvärden.

Egenskap, biomarkör	Startvärde	Källa
Ålder vid modellstart (år)	65	Kolumn 2; tabell 1: [2]
Diabetesduration vid modellstart (år)	6	Kolumn 2; tabell 1: [2]
HbA1c (%)	6,80	Kolumn 2; tabell 2: [2]
Systoliskt blodtryck (mmHg)	136	Kolumn 2; tabell 2: [2]
Diastoliskt blodtryck (mmHg)	78	Kolumn 2; tabell 2: [2]
Totalkolesterol (mmol/L)	4,80	Kolumn 2; tabell 2: [2]
LDL-kolesterol (mmol/L)	2,70	Kolumn 2; tabell 2: [2]
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,20	Kolumn 2; tabell 2: [2]
Triglycerider (mmol/L)	1,90	Kolumn 2; tabell 2: [2]
Body Mass Index, BMI (kg/m ²)	30,3	Kolumn 2; tabell 1: [2]

I tabell 2 redovisas modellens startvärden vad gäller förekomst av diabeteskomplikationer i patientpopulationen. Endast de diabeteskomplikationer som redovisas i tabellen är med i modellanalyserna. Förekomsten av övriga möjliga diabeteskomplikationer bortsågs ifrån i analyserna.

Tabell 2. Förekomst av diabeteskomplikationer vid modellstart.

Diabeteskomplikationer	Prevalens vid modellstart (%)	Källa
Begynnande diabetesretinopati	25	[3]
Proliferativ diabetesretinopati	3	[3]
Makulaödem	6	[3]
Symtomatisk neuropati	4	[4]
Perifer vaskulär sjukdom	11	[5]
Mikroalbuminuri	18	[6]
Makroalbuminuri	6	[6]
Terminal njursvikt	1	[7]
Ischemisk hjärtsjukdom	14	[6]
Genomgått en hjärtinfarkt	10	[6]
Genomgått en stroke	6	[6]
Hjärtsvikt	6	[6]

Livskvalitetsvikter

Tabell 3. Antaganden om årliga livskvalitetsförluster (QALY-vikt) förknippat med diabeteskomplikationer och hypoglykemi, fördelat på behandlingssätt och patientkaraktäristika.

Tillstånd, händelse	Livskvalitetsförlust	Källa
Diabeteskomplikation		
Retinopati: begynnande, aktiv och makulaödem	0	Tabell 3: [8]
Svår synnedsättning	-0,057	
Symtomgivande neuropati	-0,084	
Perifier vaskulär sjukdom	-0,061	
Amputation (innevarande och efterföljande år)	-0,272	
Mikroalbuminuri	0	
Makroalbuminuri	-0,048	
Terminal njursvikt	-0,175	
Ischemisk hjärtsjukdom (symtomgivande)	-0,028	
Hjärtinfarkt (innevarande och efterföljande år)	-0,028	
Stroke (innevarande och efterföljande år)	-0,115	
Hjärtsvikt	-0,028	
Populationskaraktäristika		
Ålder per 10 år	-0,024	Tabell 3: [8]
Kvinnor	-0,093	
Diabetesduration per 10 år	-0,016	
Övervikt per 1 BMI över 25	-0,006	
Behandlingssätt		
Tabletter	0	Tabell 3: [8]
Insulin	-0,049	
Hypoglykemisk episod		
(1) Mild: antas motsvara ej allvarlig episod dagtid	-0,003	Tabell 3 [8]
(2) Måttlig: antas motsvara ej allvarlig episod nattetid	-0,007	Värden för Sverige
(3) Svår: antas anta genomsnitt av allvarlig episod nattetid och dagtid	-0,054	

Kostnader för vårdresurser

Tabell 4. Glukossänkande behandling, årliga kostnader, SEK 2013.

Blodglukossänkande behandling och material för egenmätning av blodglukos	Årlig kostnad			Total kostnad för blodglukoskontroll
	Egenmätning (teststickor, lansetter) ^{a)}	Metformin ^{b)}	Kompletterande blodglukossänkande läkemedel ^{c)}	
Metformin	843	899	-	1 742
Metformin + glimepirid 4 mg	843	899	802	2 544
Metformin + NPH-insulin 40 IU	2 974	899	2 841	6 714
Metformin + NPH-insulin 60 IU	4 526	899	4 262	9 687

- a) Enligt faktisk användning av teststickor per behandlingsgrupp enligt SBU-bilaga 1, figur 5 s. 132 och figur 7 s.134 [9].
- b) Metformin 2 x 1000 mg per dag, medelpris nedladdat från TLV oktober 2013 [10].
- c) Medelpris nedladdat från TLV oktober 2013 [10]. Daglig dos specificeras i vänstra kolumnen.

Tabell 5. Kostnad första respektive följande år för fem stadier av retinopati, svenska kronor, år 2013.

Tillstånd	Vårdresurs, typ och årlig kostnad	Källa
Begynnande diabetes-retinopati	Ögonklinik Läkarbesök normaltaxa 712 kronor Retinopatiscreening 427 kronor Total kostnad första och följande år: 1139 kronor	[11]
Proliferativ diabetes-retinopati	Ögonklinik Tre läkarbesök normaltaxa 3 x 712 kronor = 2 136 kronor Tre besök med laserbehandling inklusive fluorescein angiografi 3 x (1 993 kronor + 6 241 kronor) = 24 702 kronor Följande år läkarbesök och retinopatiscreening Total kostnad första året: 26 838 kronor Total kostnad följande år: 1 139 kronor	[11]
Makulaödem	Första året: Tre injektioner av ranibizumab: 3 x 12 842 kronor = 38 526 kronor Följande år: En injektion av ranibizumab 12 842 kronor	[11]
Proliferativ diabetes-retinopati och makulaödem	Andra ögat Första året: Tre injektioner av ranibizumab 3 x 12 842 kronor = 38 526 kronor Följande år: En injektion av ranibizumab 12 842 kronor	[11]
Svår synnedsättning/blind	Litteraturgenomgång. Första året: 8 610 kronor ^{a)} Följande år: 3 675 kronor ^{a)}	[12]

a) Indexerat till värdet för senast tillgängliga hela år, 2012, med konsumentprisindex, Statistiska centralbyrån. Månatliga index för år 2013 pekar på små/negliggerbara prisförändringar under år 2013.

Tabell 6. Kostnad första respektive följande år för tre stadier av nefropati, svenska kronor, år 2013.

Tillstånd	Vårdresurs, typ och årlig kostnad	Tillstånd
Mikroalbuminuri	Läkemedelsbehandling med angiotensinreceptorblockerare (ARB) (50 mg losartan/8 mg candesartan) 677 kronor + kalciuimblockerare (5 mg) 618 kronor Total kostnad första året: 648 kronor Total kostnad följande år: 1 295 kronor	[10]
Makroalbuminuri	Läkemedelsbehandling med angiotensinreceptorblockerare (ARB) (50 mg losartan/8 mg candesartan) 677 kronor + kalciuimblockerare (5 mg) 618 kronor + d-vitamin (2 x 500 mg per dag) 1 312 kronor Tre kontrollbesök hos läkare första året 3 x 1 386 kronor = 4 158 kronor. Total kostnad första året: 6 765 kronor Total kostnad följande år: 2 607 kronor	[10, 11]
Terminal njursvikt ^{a)}	<u>KPP databasen</u> E32 Dialys 124 584 kronor 3170 Dialysis (öppenvård) 4 085 kronor (3,5 per vecka => årlig kostnad: 743 470 kronor) Total kostnad första året: 124 584 kronor + 0.5 x 743 470 kronor ^{b)} = 496 319 kronor Total kostnad följande år: 743 470 kronor	[13]

^{a)} Årliga uppgifter om hur många personer med typ 2-diabetes i dialysbehandling som genomgår en njurtransplantation saknas. Modellen antar att personer med terminal njursvikt har vårdkostnader motsvarande dialysbehandling. Detta innebär troligen en något överskattad kostnad jämfört med en lyckad njurtransplantation på lång sikt.

^{b)} Patienter i kohorten kan påbörja när som helst under ett kalenderår. I genomsnitt antas första året omfatta sex månaders dialys.

Tabell 7. Kostnad första respektive följande år för tre tillstånd med neuropati, svenska kronor, år 2013.

Tillstånd	Vårdresurs, typ och årlig kostnad	Källa
Symtomatisk neuropati	Läkemedelsbehandling för smärtlindring med gabapentin 3 x 800 mg per dag: 11 746 kronor Läkemedelsbehandling för erektil dysfunktion (endast män) 50 mg per vecka 4 936 kronor Total kostnad första året, män: 8 341 kronor ^{a)} Total kostnad första året, kvinnor: 5 873 kronor ^{a)} Total kostnad följande år, män: 16 684 kronor Total kostnad följande år, kvinnor: 11 746 kronor	[10, 14]
Perifer vaskulär sjukdom	Litteraturgenomgång Eurodiale resultat för "Healed wounds" 73 581 kronor ^{b)} Risk för nytt sår (antagande 10 procent) 7 358 kronor ^{b)} Total kostnad första året: 73 581 kronor Total kostnad följande år: 7 358 kronor	[15]
Amputation	Litteraturgenomgång Eurodiale resultat för "Major amputation" 252 648 kronor ^{b)} Risk för nytt sår (antagande 10 procent) 7 358 kronor ^{b)} Total kostnad första året: 252 648 kronor Total följande år: 7 358 kronor	[15]

^{a)} Patienter i kohorten kan påbörja behandling när som helst under ett kalenderår. I genomsnitt antas första året omfatta sex månaders behandling av symtomatisk neuropati.

^{b)} Indexerat till värdet för senast tillgängliga hela år, 2012, med konsumentprisindex, Statistiska centralbyrån. Månatliga index för år 2013 pekar på små eller negligerbara prisförändringar under år 2013.

Tabell 8. Kostnad första respektive följande år för fyra makrovaskulära tillstånd, svenska kronor, år 2013.

Tillstånd	Vårdresurs, typ och årlig kostnad	Källa
Hjärtinfarkt	Litteraturgenomgång	[16]
	Icke-dödlig första hjärtinfarkt: Total kostnad första året: 79 921 kronor ^{a)} Total kostnad följande år: 1 708 kronor ^{a)}	
Stroke	Icke-dödlig andra hjärtinfarkt: Total kostnad första året: 80 716 kronor ^{a)} Total kostnad följande år: 1 708 kronor ^{a)}	
	Litteraturgenomgång	[17]
Ischemisk hjärtsjukdom	Total kostnad första året: 1 63 543 kronor ^{a)} Total kostnad följande år: 147 130 kronor ^{a)}	
	Litteraturgenomgång	[16]
Hjärtsvikt	Symtomatisk ischemisk hjärtsjukdom: Total kostnad första året: 94 251 kronor ^{a)} Total kostnad följande år: 3 394 kronor ^{a)}	
	Litteraturgenomgång	[16]
	Hjärtsvikt Total kostnad första året: 62 852 kronor ^{a)} Total kostnad följande år: 4 812 kronor ^{a)}	

^{a)} Indexerat till värdet för senast tillgängliga hela år, 2012, med konsumentprisindex, Statistiska centralbyrån. Månatliga index för år 2013 pekar på små eller negligerbara prispförändringar under år 2013.

Antaganden om produktionsförluster förknippade med diabeteskomplikationer

Följande antaganden gjordes om nedsättning i arbetsförmåga jämfört med befolkningen i genomsnitt relaterat till diabeteskomplikationer:

- 100 procents nedsättning vid terminal njursvikt
- 50 procents nedsättning vid svår synnedsättning, amputation (innevarande period), stroke (innevarande period); vid andra året och framåt efter en andra stroke
- 25 procents nedsättning vid år två och framåt för amputation, stroke (första), samt vid ischemisk hjärtsjukdom och hjärtinfarkt.

Själva produktionsförlusten absoluta tal beror på ålder och kön i patientkohorten eftersom värdet av produktionen i befolkningen varierar med hänsyn till dessa parametrar (baserat på lönestatistik). Allt annat lika, kommer produktionsförlusten vid nedsatt arbetsförmåga vara högre för en 50-åring än en 60-åring eftersom en större andel av alla 50-åringar ingår i arbetskraften. I tabell 9 visas genomsnittlig årslön för 2012, baserat på statistik från SCB.

Tabell 9. Genomsnittlig årslön vid i olika åldersintervall (www.scb.se) för år 2012.

Åldersintervall (år)	Genomsnittlig årslön (SEK)
0-19	3 358
20-34	180 900
35-49	277 340
50-64	246 767
65-74	11 114
75-84	1 261
85+	206

Referenser

1. Lundqvist, A, Steen Carlsson, K, Johansen, P, Andersson, E, Willis, M. Validation of the IHE Cohort Model of Type 2 Diabetes and the impact of choice of macrovascular risk equations. *PloS one*. 2014; 9(10):e110235.
2. Ekström, N, Miftaraj, M, Svensson, AM, Andersson Sundell, K, Cederholm, J, Zethelius, B, et al. Glucose-lowering treatment and clinical results in 163 121 patients with type 2 diabetes: an observational study from the Swedish national diabetes register. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(8):717-26.
3. Yau, JW, Rogers, SL, Kawasaki, R, Lamoureux, EL, Kowalski, JW, Bek, T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(3):556-64.
4. UK Prospective Diabetes Study (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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352(9131):837-53.
5. Palumbo, PJ, Elveback, LR, Chu, CP, Connolly, DC, Kurland, LT. Diabetes mellitus: incidence, prevalence, survivorship, and causes of death in Rochester, Minnesota, 1945-1970. *Diabetes*. 1976; 25(7):566-73.
 6. Ahmad Kiadaliri, A, Gerdtham, UG, Nilsson, P, Eliasson, B, Gudbjornsdottir, S, Carlsson, KS. Towards renewed health economic simulation of type 2 diabetes: risk equations for first and second cardiovascular events from Swedish register data. *PLoS one*. 2013; 8(5):e62650.
 7. Ringborg, A, Martinell, M, Stalhammar, J, Yin, DD, Lindgren, P. Resource use and costs of type 2 diabetes in Sweden - estimates from population-based register data. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(5):708-16.
 8. Bagust, A, Beale, S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health economics*. 2005; 14(3):217-30.
 9. SBU. Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling. Stockholm: SBU; 2009.
 10. TLV. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) databas för beslut, <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/> 2013.
 11. Södra regionvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013. 2012.
 12. Persson, U, Willis, M, Odegaard, K. A case study of ex ante, value-based price and reimbursement decision-making: TLV and rimonabant in Sweden. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2010; 11(2):195-203.
 13. SKL. KPP-Databas, <https://stat.skl.se/kpp/index.htm>. 2011.
 14. Apoteket. Produkter. 2013.
 15. Prompers, L, Huijberts, M, Schaper, N, Apelqvist, J, Bakker, K, Edmonds, M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008; 51(10):1826-34.
 16. Gerdtham, UG, Clarke, P, Hayes, A, Gudbjornsdottir, S. Estimating the cost of diabetes mellitus-related events from inpatient admissions in Sweden using administrative hospitalization data. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(1):81-90.
 17. Ghatnekar, O, Steen Carlsson, K. Kostnader för insjuknande i stroke år 2009. En incidensbaserad studie. IHE rapport 2012:2, ISSN 1651-7598. Nedladdad från: www.ihe.se. Lund: Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, IHE; 2009.