



Sundhedsstyrelsen
Enhed for Apoteker og Medicintilskud
Ulla Kirkegaard Madsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

26. juni 2012
J.nr. 1850/7468
JKC/as

Ang. Sundhedsøkonomisk vurdering af "Omkostningseffektivitetsanalyse ved anvendelse af Levemir® (detemir) sammenlignet med humant langtidsvirkende insulin Insulatard® NPH"

DSI har efter den initiale vurdering af modellen den 6. juni 2012 modtaget modellen, der ligger bag, "Omkostningseffektivitetsanalyse ved anvendelse af Levemir® (detemir) sammenlignet med humant langtidsvirkende insulin Insulatard® NPH". DSI har endvidere modtaget følgende nye dokumenter med relevans for vurderingen af modellen:

- Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark – a discrete choice experiment
- Abstract on Health-related Quality of Life Associated with Daytime and Nocturnal Hypoglycemic Events: a Time Trade-off Survey.

DSI har på baggrund af de fremsendte dokumenter gennemgået modellen igen.

Modellens opbygning

Modellen er i sin essens ganske simpelt konstrueret, og har to forløb, et for diabetes type 1 og et for diabetes type 2. I det følgende gennemgås kernen i modellen. I de elektroniske modeller sker der mindre justeringer, som ikke beskrives, da de har ganske lille betydning for det samlede resultat. Fokus i gennemgangen er på de centrale nøgleantagelser i baselineanalysen. Til forskel fra den tidligere fremsendte dokumentation indeholder modellen ikke produktivitetstabsomkostninger, hvorfor disse ikke medtages i modelgennemgangen.

Forløb for diabetes type 1

Effekt

Med henvisning til Pedersen-Bjergård et al. Diabetes metab Res Rev, 20:479-86 findes, at der årligt er hhv. 1,3 "major hypoglykæmitilfælde" NPH insulin mod 0,4 i gruppen behandlet med af Levemir, eller en årlig forskel på ca. 0,9 "major hypoglykæmitilfælde" (RR på 0,31 baseret på data fra Bartley et al. Diabetec Medicine 2008 (25):442-9).

Nytte

På baggrund af studiet af Currie et al. Findes, at hvert tilfælde af "major hypoglykæmitilfælde" giver en årlig nedgang i nytteniveau på 0,012, eller at der samlet tabes 0,011 QALY per patient, der behandles et år med NPH insulin frem for Levemir.

Omkostninger

Der inkluderes højere medicinomkostninger på 2.546 kr. ved et års behandling med Levemir relativt til NPH insulin. Derfra fratrækkes en omkostning per "ma-

Dansk Sundhedsinstitut
Dampfærgevej 27-29
Postboks 2595
2100 København Ø

DSI Århus:
Oluf Palmes Allé 15
8200 Århus N

for hypoglykæmitilfælde" på 1.012 kr. Samlet fås en årlig omkostningsforskel på 1.638 kr.

Divideres de 1.638 kr. med 0,011 QALY, fås resultatet 154.752 kr. per QALY.

Forløb for diabetes type 2

Effekt

Med henvisning til "Novo Nordisk Data on file" findes, at der årligt er hhv. [redacted] "minor hypoglykæmitilfælde" med humant langtidsvirkende insulin Insulatard® NPH mod [redacted] i gruppen behandlet med Levemir, eller en årlig forskel på ca. 11 "minor hypoglykæmitilfælde" (baseret på en RR på 0,47 baseret på data fra Philis et al. Clinical Therapeutics: 2006 (28): 10: 1569-81).

Der identificeres endvidere et vægttab på 0,9 kg i gruppen behandlet med Levemir relativt til NPH insulin (kilde Philis et al. Clinical Therapeutics: 2006 (28): 10: 1569-81).

Nytte

På baggrund af studiet af Currie et al. findes, at hvert tilfælde af "minor hypoglykæmi" giver en årlig nedgang i nytteniveau på 0,0035 QALY per patient, eller at der samlet tabes 0,039 QALY per patient, der behandles et år med NPH insulin frem for Levemir på baggrund af forskellen i "minor hypoglykæmi".

Et nyttetab på 0,01 per BMI point findes med kilde til Lee et al. Dette giver et bidrag på 0,003 QALY eller en samlet årlig QALY gevinst ved Levemir på 0,042.

Omkostninger

Der inkluderes højere medicinomkostninger på 2.042 kr. ved et års behandling med Levemir relativt til NPH insulin. Derfra fratrækkes en omkostning per "minor hypoglykæmitilfælde" på 52,28 kr. Samlet fås en årlig omkostningsforskel på 1.465 kr.

Divideres de 1.465 kr. med 0,042 QALY, fås resultatet 35.115 kr. per QALY.

Diskussion af modellens centrale antagelser

Selve modellen vurderes af DSI modelteknisk at være fornuftigt opbygget, hvorfor rimeligheden af modellens resultater hviler på rimeligheden i modellens centrale antagelser, altså:

1. De færre tilfælde af hhv. major og minor hypoglykæmi ved behandling med Levemir® frem for humant langtidsvirkende insulin Insulatard® NPH
2. Omkostningen ved medicin og hhv. major og minor hypoglykæmi
3. Nyttetabet ved major og minor hypoglykæmi / højere BMI.

Ad 1) De færre tilfælde af hhv. major og minor hypoglykæmi ved behandling med Levemir frem for NPH insulin

Der er i modellen anvendt referencer, der belyser, at forskellen i antal tilfælde af hypoglykæmi forekommer rimelige. DSI har dog ikke gennemført supplerende litteraturstudier om emnet, hvorfor det kan være relevant at lade Sundhedsstyrelsens lægefaglige konsulent vurdere rimeligheden i de anvendte kliniske antagelser.

Ad 2) Omkostningen ved medicin og hhv. major og minor hypoglykæmi

DSI finder, at de anvendte medicinpriser, og de doser der anvendes, findes rimelige i forhold til anbefalingerne på området.

For minor hypoglykæmi antages det, at 25 % af diabetes type 2 patienterne vil opsoge den praktiserende læge efter et minor hypoglykæmi. Honoraret for en e-mail konsultation for en patient under sygesikringsgruppe 2 anvendes (93,13 kr.). Honoraret for e-mail konsultation for en gruppe 1 patient udgør til sammenligning 40,72 kr. Novo Nordisk argumenterer for den høje takst, da den inkluderer alle lægens omkostninger inkl. grundbeløbet. DSI vil ikke afvise argumentet, men ud fra et alternativomkostningsbegreb, hvor stort set alle danskere er i sygesikringsgruppe 1, så kan der også argumenteres for, at de 40,72 kr. var et mere rimeligt estimat. Endvidere er antagelsen om de 25 %, der kontakter læge ved hvert minor hypoglykæmi, ikke dokumenteret for danske patienter, men baseret på et gennemsnit hvor fx 34,36 % af franske patienter søger læge efter en minor hypoglykæmi. Selv om estimatet vurderes at være i den høje ende af et rimeligt interval, så har det ikke afgørende betydning for modellens resultater.

For major hypoglykæmi tilfælde tages udgangspunkt i tyske forbrugsdata for lægebesøg, ekstra Hb1Ac, tests, ambulancekørsel, skadestuebesøg og hospitalsindlæggelser. Der anvendes danske enhedsomkostninger. Igen anvendes takster for gruppe 2 patienter, og samlet findes der omkostninger for 1.012 kr. for et tilfælde af "major hypoglykæmi". DSI bemærker, at de Danske Retningslinjer for Sundhedsøkonomisk analyse kræver, at man godtgør, at man kan overføre udenlandske forbrugsmønstre til dansk kontekst, og at der i modellen fra Novo Nordisk ikke er gjort forsøg herpå. Modellen er relativt følsom overfor disse estimater, og udelades disse omkostninger stiger omkostningseffektforholdet markant, hvorfor den manglende dokumentation er kritisabel.

Ad 3) Nyttetabet ved major og minor hypoglykæmi / højere BMI

Nyttetabet i modellen består af et nyttetab knyttet til et gennemsnitligt vægttab på 0,9 kg for diabetes type 2 og de færre tilfælde af hypoglykæmi i gruppen behandlet med Levemir® relativt NPH insulin.

DSI kan ikke vurdere den kliniske relevans at et vægttab på under et kg, men kan konstatere, at andre tilsvarende analyser ofte udelader et så marginalt vægttab i beregningerne af omkostningseffektiviteten. Nyttetabet knyttet til det lavere vægttab sker med kilden Lee et al., hvor der findes et nyttetab på 0,01 per BMI point. DSI mener, robustheden af dette estimat kan diskuteres, hvorfor DSI samlet set vurderer, at nytten ved vægttabet burde have været indeholdt i en følsomhedsanalyse og ikke i baseline resultatet. Modellens resultater er dog ikke særligt følsomme for inklusionen af denne parameter, hvorfor det ikke har afgørende betydning for DSIs vurdering af modellen.

Afgørende for modellens resultater er det nyttetab, der knyttes til hhv. major og minor hypoglykæmi. Her anvendes i begge tilfælde kilden Currie et al. Currie et al. har via en regressionsanalyse sammenkædet nytteniveauet for en række engelske diabetespatienter til antallet af tilfælde af hhv. major og minor hypoglykæmi. Tanken bag denne analyse er kontroversiel og indebærer, at man antager, at det ikke blot er i perioden, man har symptomer, der kan knyttes til en reduktion i den sundhedsrelaterede livskvalitet, men at nyttetabet også er present, når man ikke oplever symptomer knyttet til hypoglykæmi. Tanken er, at man planlægger sit liv omkring muligheden for at opleve et tilfælde af hypoglykæmi, og dette nyttetab er næært knyttet til antallet af tilfælde af hypoglykæmi. Særligt den sidste antagelse er diskutabel, altså at nyttetabet, ved at man måske undlader at føre et motorise-

ret køretøj, fordi man måske er bange for et tilfælde af hypoglykæmi, er 3 gange så stort, hvis man har 6 tilfælde af hypoglykæmi om året, end hvis man har 2 tilfælde om året. Man kunne alternativt argumentere for, at i det omfang, man køber præmissen om, at det er frygten, der driver nyttetabet, så er det risikoen for, at man kan opleve et tilfælde i sig selv, der er udslagsgivende, og i mindre omfang antallet der er udslagsgivende.

I modellen med diabetes type 2 findes fx en forskel på ca. 0.04 QALY ved at have et tilfælde af "minor hypoglykæmi" ved NPH insulin frem for et tilfælde ved Levemir. I QALY sammenhæng er denne forskel betydeligt større end fx forskellen mellem tilstandene "normal" og "mild", altså at en person der i hele året har nogle problemer med at gå omkring, nogle problemer med sædvanlige aktiviteter og nogle smerter og ubehag ændres til, at man ikke længere har nogle problemer med sine sædvanlige aktiviteter, men fortsat nogle problemer med at gå omkring og nogle smerter. I det lys synes de modelberegnedte forskelle i QoL niveau knyttede til ændringerne i antallet af "minor hypoglykæmi" urimeligt store.

Hvis man ikke køber præmissen om, at forskelle i antallet af hypoglykæmi har den påståede lineære betydning for livskvaliteten, også i perioder hvor man ikke har gener ved hypoglykæmi, så kan man alternativt antage, at et tilfælde af "minor hypoglykæmi" varer fx 6 timer. Hvis det endvidere antages, at man i perioden med "minor hypoglykæmi" går fra ikke at have nogen helbredsproblemer til at have nogle problemer med sine sædvanlige aktiviteter og moderate smerter og ubehag, og anvender scenariet i Novo Nordisk modellen, så overstiger omkostningerne per QALY en million kr. Dette betragtes normalt ikke som værende omkostningseffektivt. Tilsvarende kan der laves beregninger for tilfældene af "major hypoglykæmi", og igen skal der antages meget store fald i livskvaliteten knyttet til hvert tilfælde af major hypoglykæmi, for at man kan betragte behandlingen som omkostningseffektiv.

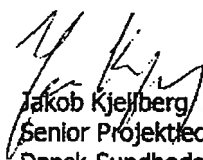
Novo Nordisk har fremsendt to yderligere artikler, som er knyttet til det nyttetab ved frygten for hypoglykæmi. DSI vurderer dog, at artiklerne ikke grundlæggende ændrer vores holdning til, at Currie studiets antagelser er metodisk meget usikre, hvorfor DSI vurderer, at teorien om den lineære sammenhæng mellem antal tilfælde af hypoglykæmi og frygten ikke er tilstrækkeligt underbygget til, at det anvendes som det primære effektmål i modellen. DSI afviser ikke, at argumentet kan være rigtigt, men DSI mener, at det generelle nyttetab så skal findes i de underliggende kliniske effektstudier. DSI har ikke kendskab til, at den påståede sammenhæng er påvist i prospektive studier.

DSI bemærker endvidere, at DSI i tilskudssammenhæng gentagende gange tidligere har afvist resultaterne fra Currie et al. studiet, ligesom vi er bekendt med, at det norske SLV også tager afstand fra studiet.

Samlet vurdering af modellen

DSI vurderer samlet set, at modellen i sin struktur er fornuftigt opbygget, men at modellen bygger på en svagt dokumenteret antagelse om en lineær sammenhæng mellem antallet af hypoglykæmi og en generelt nedsat helbredsrelateret livskvalitet, også på tidspunkter hvor man ikke har fysiske gener ved hypoglykæmi. DSI mener endvidere, at de omkostningsestimater der benyttes i modellen i forbindelse med hypoglykæmi kan diskuteres, men betydningen er mindre i forhold til problemerne med estimaterne for den nedsatte livskvalitet. Samlet set vurderer DSI, at modellen ikke er i overensstemmelse med de danske retningslinjer for sundhedsøkonomisk evaluering af lægemidler, hvorfor DSI fortsat anbefaler, at man ikke inkluderer modelresultaterne i tilskudsnetnets vurdering om tilskudsstatus.

Mvh


Jakob Kjellberg
Senior Projektleder
Dansk Sundhedsinstitut