

Underlag för beslut i landstingen

FreeStyle Libre

Metod för egenkontroll av glukosnivån hos personer med typ 1- och typ 2-diabetes som behandlas med basinsulin i kombination med måltidsinsulin eller som använder insulinpump

Datum för expediering av underlag: 2017-11-17

Medicinteknikuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska utvärderingar av utvalda medicintekniska produkter. Inom ramen för detta arbete fattar TLV inte några beslut utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

Mottagare av TLV:s hälsoekonomiska utvärderingar är NT-rådet (Nya terapier) som ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Petersson (medicinsk utredare), Carl Nilsson (hälsoekonom) och Sanna Hiort (jurist).

Kliniska experter: Lars Berg (diabetessjuksköterska vid Diabetesmottagningen på Södra Älvsborgs sjukhus i Borås), Christian Berne (professor emeritus och överläkare vid Visby lasarett), Mats Eliasson (överläkare vid Sunderby Sjukhus och adjungerad professor), Mona Jakobsson (diabetessjuksköterska på Barnkliniken vid Västerås sjukhus), Stefan Jansson (specialist i allmänmedicin och distriktsläkare vid Brickebackens vårdcentral i Örebro) och Frida Sundberg (överläkare och specialistläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset). Experterna har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Abbott Scandinavia AB

Diarienummer: 2831/2017

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Diabetes är en sjukdom som leder till höga blodglukosnivåer (hyperglykemi) på grund av störd funktion i kroppens förmåga att producera eller hantera hormonet insulin. De vanligaste formerna av diabetes är typ 1- och typ 2-diabetes.
- En person med typ 1-diabetes behandlas vanligen med basinsulin i kombination med kortverkande måltidsinsulin. Det finns cirka 48 000 personer med typ 1-diabetes i Sverige, varav cirka 7 000 är barn.
- Cirka 40 000 av personer med typ 2-diabetes behandlas liksom personer med typ 1-diabetes med en kombination av bas- och måltidsinsulin.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för typ 1- och typ 2-diabetes som behandlas med en kombination av bas- och måltidsinsulin är medelhög.
- För att kunna anpassa sitt insulin efter aktuella glukosnivåer rekommenderas personer med typ 1-diabetes eller insulinbehandlad typ 2-diabetes kontrollera sina glukosnivåer regelbundet. En person som behöver kontrollera glukosnivån ofta kan använda kontinuerlig glukosmätning istället för teststicka.
- TLV bedömer att personer med diabetes som behandlas med bas- och måltidsinsulin och som har sådan klinisk bild att de rekommenderas att kontrollera sina glukosnivåer minst tio gånger per dygn, har samma nytta av kontinuerlig glukosmätning oavsett typ av diabetes. TLV bedömer därför att den hälsoekonomiska analysen kan antas gälla personer med typ 1- eller typ 2-diabetes som behandlas med kombinationen basinsulin och måltidsinsulin.
- *FreeStyle Libre* är ett sensor drivet system för kontinuerlig glukosmätning som är CE-märkt för vuxna med diabetes samt för barn med diabetes i åldern 4 till och med 17 år under övervakning av vuxen.
- Företagets hälsoekonomiska modell bygger på två kliniska studier och en livskvalitetsmätning i form av en så kallad time trade-off-studie (TTO-studie).
- TLV bedömer att företagets kliniska studier visar att glukosmätning med *FreeStyle Libre* leder till kortare tid i hypoglykemi, färre hypoglykemiska episoder och minskad glukosvariabilitet för personer med typ 1- och typ 2-diabetes.
- Företagets hälsoekonomiska analys drivs huvudsakligen av den livskvalitetsvinst på 0,03 som hämtats från den TTO-studie som företaget genomfört. Studien är avsedd att kvantifiera livskvalitetsvinsten vid glukosmätning med *FreeStyle Libre* jämfört med teststickor.
- TLV bedömer att det jämförelsealternativ som företaget uppgett, egenmätning av blodglukos med teststickor, är ett relevant jämförelsealternativ. I företagets grundscenario antas att en person med diabetes mäter blodglukos med teststickor 5,4 gånger per dygn.
- I företagets grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) 291 000 kronor för personer med typ 1-diabetes.
- TLV bedömer att de som har störst nytta av glukosmätning med *FreeStyle Libre* är personer som rekommenderas att mäta sina glukosnivåer ofta varför TLV har baserat sitt grundscenario på ett antagande om tio blodglukosmätningar per dygn.
- TLV bedömer att resultaten från företagets TTO-studie är osäkra men att klinisk följsamhet till glukosmätning med *FreeStyle Libre* samt resultat från andra TTO-studier som kvantifierat sådan livskvalitet som inte är direkt hälsorelaterad gör att en livskvalitetsvinst om 0,01 är motiverad.

- TLV bedömer även att det finns stöd för att personer med typ 1-diabetes som utför glukosmätning med *FreeStyle Libre* får en liten men kliniskt relevant sänkning av HbA1c. I TLV:s grundscenario görs därför antagandet att sådan glukosmätning ger en HbA1c-sänkning på 0,3 procentenheter. TLV bedömer att resultaten av analysen även kan antas gälla de personer med typ 2- diabetes som behandlas med bas- och måltidsinsulin.
- I TLV:s grundscenario är kostnaden per QALY 389 000 kronor. I beräkningarna utgår TLV från en produktkostnad för *FreeStyle Libre* om cirka 13 000 kronor per år och en produktkostnad om 7 300 kronor per år för blodglukosmätning med teststickor (två kronor per teststicka).
- Kostnaden per QALY i TLV:s hälsoekonomiska analys drivs främst av hur många teststickor som antas användas per dygn och vilken nivå livskvalitetsvinsten antas ligga på.
- Osäkerheterna i resultaten kommer främst från hur många teststickor som faktiskt används per dygn samt hur stor livskvalitetsvinsten antas vara.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehåll

1	Medicinskt underlag	6
1.1	Diabetes mellitus	6
1.2	Egenmätning av glukosnivån	6
1.3	Behandling och svårighetsgrad	8
1.3.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	8
1.3.2	Svårighetsgrad för tillståndet	8
1.4	Klinisk effekt	9
1.4.1	Kliniska studier	9
1.4.2	Icke-randomiserade studier	12
1.4.3	Lokala kliniska effektutvärderingar	13
1.4.4	Användardata	14
1.4.5	Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser	15
2	Hälsoekonomi	17
2.1	Effektmått	18
2.1.1	Hypoglykemier	18
2.1.2	Sänkning av HbA1c	19
	TLV:s bedömning av effektdata	19
2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	19
2.2.1	Livskvalitetsminskningar på grund av hypoglykemier	20
2.2.2	Livskvalitetsvinst av att använda FreeStyle Libre	20
2.2.3	Livskvalitetseffekter på grund av diabetesrelaterade komplikationer	20
3	Resultat	21
3.1	Företagets grundscenario	21
3.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	21
3.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	21
3.1.3	Resultatet i företagets känslighetsanalyser	22
3.2	TLV:s grundscenario	23
3.2.1	Antaganden i TLV:s grundscenario	23
3.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario	24
3.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	24
3.2.4	Osäkerhet i resultaten	25
3.2.5	Kostnad vid olika nivåer av pris, teststickor och livskvalitetsvinster	26
3.3	Budgetpåverkan	27
3.4	Samlad bedömning av resultaten	28
	Referenser	30
	Bilaga – livskvalitetsvikter	36
	Complication	36

1 Medicinskt underlag

1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (diabetes) är samlingsnamnet på sjukdomar som leder till höga blodglukosnivåer (hyperglykemi) på grund av störd funktion i kroppens förmåga att producera eller hantera hormonet insulin. Insulin produceras i bukspottskörteln och är nödvändigt för att kroppens celler ska kunna tillgodogöra sig energi i form av glukos från kosten eller som lagrats i levern. De vanligaste formerna av diabetes är typ 1- och typ 2-diabetes [1].

Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom där bukspottskörtelns celler förstörs av det egna immunsystemet så att kroppen inte längre kan producera insulin. Insjuknandet sker ofta i barn- eller ungdomsåren. Behandling med insulin är livslång. En person med typ 1-diabetes står i regel på en insulinregim med ett långverkande insulin som bas och kortverkande måltidsinsulin för att kuperat blocksockerstegringen i samband med födointag. Insulinförsörjningen kan även ske med insulinpump där doseringen styrs av användaren utifrån glukosmätning och erfarenhet. Det finns cirka 48 000 personer med typ 1-diabetes i Sverige varav cirka 7 000 är barn [2, 3].

Typ 2-diabetes är en sjukdom där cellerna blivit mindre känsliga för insulin (*insulinrestistens*) samtidigt som insulinproduktionen i bukspottskörteln avtagit. Det finns cirka 400 000 personer med typ 2-diabetes i Sverige varav majoriteten är över 60 år [2]. Vid sjukdomsdebuten kan hyperglykemin i många fall kontrolleras med livsstilsomläggningar och tablettbehandling men cirka hälften av personerna med typ 2-diabetes behöver behandling med insulin efter tio års sjukdom [1]. Det finns cirka 40 000 insulinbehandlade personer med typ 2-diabetes som får behandling med både måltidsinsulin och basinsulin i en regim som liknar den för personer med typ 1-diabetes [2-4].

För att bland annat bedöma risken för komplikationer av diabetessjukdomen kontrollerar patientens behandlare nivån i blodet av ett glukoskänsligt protein, HbA_{1c}. Nivån av HbA_{1c} är korrelerad till medelglukosnivån under de senaste sex till åtta veckorna. HbA_{1c} är även ett *surrogatmått* (en indikator) för framför allt risken att drabbas av småkärlssjukdom men i någon mån även för storkärlssjukdom som är långtidskomplikationer till hyperglykemin vid diabetessjukdom [5]. Enheten som används för HbA_{1c} i Sverige är mmol/mol (IFCC-enhet). I bland annat USA och många vetenskapliga publikationer används istället enheten procent (DCCT-enhet).

Målet vid behandling av diabetes är att personen ska uppnå en så låg nivå av HbA_{1c} som möjligt utan att samtidigt få biverkningar av de blodglukossänkande läkemedlen. *Behandlingsmålet* (det eftersträvade HbA_{1c}-värdet) anpassas efter individuella förutsättningar men vid typ 1-diabetes anses ett värde på <52 mmol/mol vara vägledande [1].

1.2 Egenmätning av glukosnivån

Insulinbehandling medför en risk för akuta episoder av lågt blodglukos (hypoglykemi). Lindriga hypoglykemier kan yttra sig som endast en obehagskänsla eller koncentrationssvårigheter och kan åtgärdas med intag av kolhydrater medan allvarliga hypoglykemier leder till medvetandesänkning som kräver assistans för att åtgärdas. Allvarliga hypoglykemier kan obehandlade leda till dödsfall.

Enligt systematiska översikter drabbas ungefär en tredjedel av personer med typ 1-diabetes av minst en allvarlig hypoglykemi per år [6, 7]. Enligt en brittisk prospektiv studie ökar dock risken för allvarliga hypoglykemier vid typ 1-diabetes med sjukdomens varakighet. Av de personer som haft diabetes i mindre än fem år upplevde 22 procent en eller fler allvarliga hypoglykemier per år jämfört med 46 procent av de som haft diabetes i femton år eller längre [8].

Med hjälp av egenmätning av glukos kan insulindoser, fysisk aktivitet och kolhydratintag anpassas så att risken för hypoglykemi minskar [9]. Även värdet på markören för medelglukosvärdet, HbA1c, brukar förbättras med regelbunden och frekvent glukosmätning hos insulinbehandlade personer med diabetes [10, 11].

Antalet mättillfällen per dygn som rekommenderas varierar beroende på bland annat behandling, metabol kontroll och ålder. Rekommendation i exempelvis Stockholms läns landsting är minst fyra och ända upp till tio eller fler mättillfällen per dygn för vuxna med insulinbehandlad diabetes [12]. Eftersom glukosmätning kan vara omständlig och tidskrävande är det dock vanligt att personer med diabetes inte har möjlighet att mäta sin glukosnivå i den rekommenderade utsträckningen. Färre än hälften av deltagarna i en svensk enkätstudie uppgav exempelvis att de utförde egenmätning av glukosnivån minst fyra gånger per dygn [13].

Egenmätningen kan göras med olika metoder som presenteras nedan.

Fingerstick - self monitoring of blood glucose (SMBG)

Egenmätning av blodglukos kan göras genom att en bloddroppe förs till en teststicka efter ett stick i fingret med en lansett. Därefter analyseras teststickan i en blodglukosmätare. Hädanefter kallas denna metod för SMBG.

Continuous glucose monitoring (CGM-system)

Glukosnivån kan också mätas kontinuerligt med CGM-system där sensorn är fäst i underhuden. De flesta tillverkares CGM-system består av en utbytbar sensor som vanligtvis är fäst på buken tillsammans med en sändare och en mottagare som visar glukosvärdet på en display. CGM-system används framför allt av personer med typ 1-diabetes och som har behov av tätare kontroller av glukosnivån. Många system har larmfunktion vid för lågt eller högt glukosvärde [14]. De flesta CGM-system kräver även kalibrering dagligen med blodglukosmätning med SMBG. Ett undantag är *FreeStyle Libre*.

Mätnoggrannheten i CGM-systemen bedöms utifrån hur mycket ett analyserat prov skiljer sig från samma prov analyserat med SMBG, så kallad *mean absolute relative difference* (MARD) och uttrycks i procent. De provresultat som erhålls med CGM-systemen är mindre exakta än de som erhålls med SMBG [15]. En anledning till detta är att CGM-systemen mäter glukosnivåerna i vävnaden mellan cellerna (interstitiet) medan SMBG mäter glukosnivån inuti cellerna. Glukosnivån i interstitiet påverkas långsammare än de intracellulära glukosnivåerna. Detta betyder att CGM-systemen visar värden med några minuters fördröjning vid snabba förändringar. Även vid stabila värden är dock CGM-systemens mätningar mindre precisa än mätningar med SMBG [14, 16].

FreeStyle Libre

FreeStyle Libre är ett sensorbaserat system för glukosmätning. *FreeStyle Libre* är CE-märkt för två åldersgrupper av personer med diabetes, barn i åldern 4-17 år under övervakning av vuxen, och för vuxna. *FreeStyle Libre*s sensor bärs på armen [14]. Glukosnivån läses av med en handenheter. På handenheter finns en skärm som visar den aktuella glukosnivån. En mobiltelefon kan fungera som handenheter. *FreeStyle Libre* saknar larmfunktion.

*FreeStyle Libre*s sensor kan lagra mätvärden upp till åtta timmar och mätvärdena förs vid avläsning ("flash") över till handenheter som kan lagra data i upp till tre månader. Från handenheter kan data föras över till mjukvara trådlöst eller via kabel och sparas. Vid längre tid än åtta timmar mellan två avläsningar förloras data motsvarande tiden som överstiger åtta timmar.

Enligt företaget som tillverkar *FreeStyle Libre* utför för närvarande cirka 36 000 personer med diabetes glukosmätning med metoden i Sverige, varav majoriteten har typ 1-diabetes och cirka 2 000 personer har typ 2-diabetes och behandlas med basinsulin och måltidsinsulin i en regim som liknar den som brukar förskrivas till personer med typ 1-diabetes.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård (2015) ska alla personer med typ 1- eller typ 2-diabetes som behandlas med insulin erbjudas egenkontroll av glukosnivåer i form av SMBG (prioritet 1)¹ [17]. Glukosmätning med CGM-system kan erbjudas personer med typ 1-diabetes som har återkommande hypo- eller hyperglykemi (prioritet 5). Det finns enligt behandlingsrekommendationen inte någon evidens för att personer som når behandlingsmålet gagnas av kontinuerlig glukosmätning (prioritet 9). Socialstyrelsens nationella riktlinjer omfattar inte glukosmätning med CGM-system för personer med typ 2-diabetes [17].

Nationella programrådet för diabetes vid Sveriges kommuner och landsting (SKL) rekommenderar i sitt vårdprogram att användning av CGM-system bör övervägas bland annat vid återkommande problem med hyper- och hypoglykemi, hypoglykemisk omedvetenhet, svårighet att nå behandlingsmålet, rekommendation om frekvent blodglukosmätning och uttalad oro och rädsla för hypoglykemi [18].

1.3.2 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV har i tidigare beslut bedömt att svårighetsgraden vid typ 1-diabetes och insulinbehandlad typ 2-diabetes är medelhög² och gör denna bedömning även i detta underlag.

TLV har mot bakgrund av att den aktuella utredningen avser en metod för glukosmätning även identifierat undergrupper i den totala diabetespopulationen vars kliniska bild kan motivera en högre prioritet enligt behovs- och solidaritetsprincipen vid fördelning av resurser för glukosmätning. De undergrupper som bedöms vara lämpliga för prioritering är

¹ Socialstyrelsens nationella riktlinjer är ett stöd vid prioriteringar och ger vägledning om vilka behandlingar och metoder som olika verksamheter i vård och omsorg bör satsa resurser på.

² Se t.ex. TLV:s beslut med diarienummer 4075/2017.

sådana som har ett ytterligare behov av frekvent glukosmätning än den totala diabetespopulationen och presenteras nedan.

Barn med typ 1-diabetes har i tillägg till den långa förväntade livstiden med behandlingskrävande sjukdom också ett terapeutiskt intervall för insulin som är svårt att förutsäga under tillväxten vilket kräver frekventare kontroll av glukosnivån.

Bland personer med typ 1-diabetes och måltidsinsulinbehandlad typ 2-diabetes finns det personer som utvecklat så kallad *hypoglykemisk omedvetenhet* (20-40 procent av personerna)[6]. Kroppen har då inte längre någon förmåga att känna symtomen på en annalkande hypoglykemi vilket i kombination med insulinbehandling kan vara ett livshotande tillstånd. Personen måste vid utvecklad hypoglykemisk omedvetenhet förlita sig på frekventa glukoskontroller för att inte riskera allvarlig hypoglykemi.

Därutöver riskerar de personer med typ 1- eller typ 2-diabetes som *trots optimal insulinbehandling med bas- och måltidsinsulin inte når behandlingsmålet* både långtidskomplikationer på grund av kärlskadande effekter av hyperglykemin och akuta komplikationer på grund av intensifierad insulinbehandling. För denna undergrupp kan tätare mätningar av glukosnivån underlätta för personen att nå behandlingsmålet genom en intensifierad insulinregim utan att drabbas av fler hypoglykemier [19].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för insulinbehandlad diabetes är medelhög, men att behovet av frekvent glukosmätning – inte att förväxla med antalet faktiska glukosmätningar per dygn - är relevant vid prioritering av resurser för glukosmätning.

TLV bedömer att barn, personer med insulinbehandlad diabetes som utvecklat hypoglykemisk omedvetenhet eller som trots följsamhet till insulinregim inte når behandlingsmålet har ett större behov och sannolikt en större nytta av regelbunden och frekvent glukosmätning än övriga personer med diabetes.

1.4 Klinisk effekt

TLV har utvärderat vetenskapliga studier som rör strukturerad blodglukosmätning med SMBG, CGM-system i allmänhet och *FreeStyle Libre* i synnerhet samt real world data (RWD) för *FreeStyle Libre* på lokal och global nivå. Det bör beaktas att merparten av tillgängliga vetenskapliga studier, liksom lokal tillgänglig RWD, har gjorts framför allt på personer med typ 1-diabetes.

1.4.1 Kliniska studier

Företaget som tillverkar *FreeStyle Libre* har genomfört två kliniska studier, IMPACT och REPLACE, där effekten på metabola och hypoglykemiska parametrar utvärderats. Båda studierna har publicerats i vetenskapliga tidskrifter under 2016 och 2017 [20, 21]. Studierna genomfördes vid flera (>20) diabeteskliniker i Europa men med gemensamt laboratorium för HbA1c-analys. I IMPACT-studien deltog Karolinska Universitetssjukhuset.

Kontrollgrupperna mätte blodglukos med SMBG. Blindning och placebokontroll var således inte möjliga. För att erhålla baslinjevärden för glukosparametrar uppmätta med *FreeStyle Libre* samt jämförbara värden vid studiens slut från kontrollgruppen bar även

kontrollgruppen en *FreeStyle Libre* sensor, vars mätningar var dolda för försökspersonen, under studiens två första och två sista veckor. Tabell 1 ger en översikt av studierna.

Tabell 1. Översikt randomiserade kliniska studier, *FreeStyle Libre*

Studie	Studiedesign	Studiepopulation	Studieperiod	Intervention/ kontrollgrupp (N)	Jämförelse- alternativ	Primärt effektmått
IMPACT	Randomiserad öppen prospektiv	Vuxna personer med välkontrollerad typ 1- diabetes	sex månader	119/120	SMBG	Tid i hypoglykemi
REPLACE	Randomiserad öppen prospektiv	Vuxna personer med dåligt kontrollerad typ 2- diabetes (insulinbehandlad) och lång diabetesduration	sex månader	149/75	SMBG	HbA1c

IMPACT-studien

Studiens primära effektmått var tid i hypoglykemi. Sekundära effektmått var bland annat HbA1c och antal hypoglykemiska episoder. Huvudsakliga resultat presenteras i tabell 2.

Tabell 2. Huvudsakliga resultat efter sex månader

	<i>FreeStyle Libre</i> (n=119)	SMBG (n=120)	p-värde
Tid i hypoglykemi/dygn	-1,39 timmar	-0,14 timmar	P=<0,0001
Antal hypoglykemier/dygn ($\leq 3,9$ mmol/l)	1,32 (SD 0,81)	1,69 (SD 0,83)	P=<0,0001
Antal nattliga hypoglykemier/dygn ($\leq 3,1$ mmol/l)	0,19	0,3	P=0,005
HbA1c	7,2 mmol/mol	7,2 mmol/mol	0,9543
Antal allvarliga hypoglykemier under studieperioden (antal patienter)	2 (2)	4 (3)	

Både interventions- och kontrollgruppen utgjordes av personer med välkontrollerad typ 1-diabetes ($HbA1c \leq 58$ mmol/mol) och hade jämförbar sammansättning vid baslinjen. Glukosvariabiliteten, mätt som koefficienten för variation (CV) minskade med $4,4 \pm 1,3$ procent ($p=0,0001$) i interventionsgruppen. Inga statistiskt signifikanta skillnader i självrapporterade livskvalitet förelåg mellan grupperna (*Diabetes quality of life* (DQoL), *hypoglycemia fear behaviour* och *diabetes distress*) men gruppen som mätte glukos med *FreeStyle Libre* var mer nöjda med behandlingen ("treatment satisfaction", $p=<0,0001$).

TLV:s bedömning av IMPACT-studien

Interventionsgruppen hade signifikant kortare tid i hypoglykemi (primärt effektmått) jämfört med kontrollgruppen efter behandlingsperioden. Vilket värde som kan tillskrivas denna skillnad är svårbedömt. Det saknas för närvarande konsensus kring vilka, om några, effekter som minskad tid i asymtomatisk hypoglykemi innebär [22] även om vissa antaganden kan göras. Ett sådant antagande är att en minskad tid i hypoglykemi utan samtidig ökad koncentration av HbA1c (såsom i den aktuella studien) speglar en minskad glukosvariabilitet. Den minskade koefficienten för variation, som studien påvisat, ger ytterligare stöd för att metoden bidragit till minskad variabilitet. Det finns studier som antyder en koppling mellan glukosvariabiliteten och risken för ateroskleros även hos personer med typ 1-diabetes vars HbA1c hålls vid målvärdet [1] [23-26] varför TLV bedömer att resultaten är värda att notera.

Mätningen med *FreeStyle Libre* vid baslinjen visade i genomsnitt 1,81 hypoglykemiska episoder per dygn samtidigt som deltagarna själva sade sig endast uppleva 1,18 sådana

episoder per vecka. Eftersom självrapportering av symtomatiska hypoglykemier inte dokumenterats vid studieperiodens slut har detta försvårat bedömningen av minskningen av det sekundära effektmåttet antal hypoglykemiska episoder. Liksom för tid i hypoglykemi finns inte heller någon konsensus kring betydelsen av lindriga symtomatiska hypoglykemier. Sådana hypoglykemier bedömdes exempelvis inte vara kopplade till kardiovaskulär sjukdom i en studie från 2013 [27].

REPLACE-studien

Studiens primära effektmått var HbA1c. Sekundära effektmått var bland annat effekter på hypoglykemi. Huvudsakliga resultat presenteras i tabell 3.

Tabell 3. Huvudsakliga resultat efter sex månader

	FreeStyle Libre (n=149)	SMBG (n=75)	p-värde
HbA1c	-0,27 % (± 1,01)	-0,41 % (± 0,99)	p=0,08222
Tid i hypoglykemi (≤3,9 mmol/l) timmar/dygn (SD)	-0,61 (± 0,081)	-0,14 (± 0,112)	p=<0,001
Antal hypoglykemier/dygn (≤3,9 mmol/l)(SD)	-0,24 (± 0,039)	-0,08 (± 0,054)	p=0,0164
Antal nattliga hypoglykemier/dygn (≤3,9 mmol/l) (SD)	-0,35 (± 0,07)	0,06 (± 0,09)	p= 0,0003
Antal allvarliga hypoglykemier under studieperioden (antal patienter)	3 (3)	1(1)	

Både interventions- och kontrollgrupp utgjordes av personer med insulinbehandlad typ 2-diabetes med otillfredsställande metabol kontroll (HbA1c ≥ 7,5 procent (58 mmol/mol) men ≤ 12 procent (108 mmol/mol), högt Body Mass Index (BMI) och lång tids sjukdom. Glukosvariabiliteten, mätt som koefficienten för variation (CV) minskade dessutom med 2.26 procent ±0.71 procent (p=0,0017). Inga statistiskt signifikanta skillnader i självrapporterade livskvalitetsformulär förelåg mellan grupperna (*Diabetes quality of life* (DQoL), *hypoglycemia fear behaviour* och *diabetes distress*) men gruppen som mätte glukos med *FreeStyle Libre* var mer nöjda med behandlingen ("total treatment satisfaction" p=<0,0001).

TLV:s bedömning av REPLACE-studien

Värdet på det primära effektmåttet, HbA1c, sjönk i både interventions- och kontrollgruppen men ingen signifikant skillnad kunde observeras. En möjlig tolkning är att studiepopulationens problem att nå målvärdet förbättras av ökad regelbundenhet i glukosmätning, oavsett mätteknik, och att deltagandet i studien har lett till högre frekvens av glukosmätning, även med SMBG.

Den studerade populationen, som selekterats för att representera personer med otillräcklig metabol kontroll vid typ 2-diabetes, förefaller inte motsvara någon representativ del av den insulinbehandlade typ 2-populationen i Sverige. Medelåldern (59 år) i förhållande till sjukdomens duration (17 år) i studiepopulationen kan jämföras med svenska data från Nationella Diabetesregistret (NDR) från 2015 där medelåldern bland insulinbehandlade typ 2-diabetiker var 73 år. I undergruppen av typ 2-diabetiker i NDR som trots insulinbehandling hade höga HbA1c-värden (> 70 mmol/mol) var medelåldern 70,5 år [2]. I Sverige beräknas hälften av personer med typ 2-diabetes behöva insulinbehandling efter tio år [1].

TLV:s bedömning av de kliniska studierna

IMPACT och REPLACE har visat att uppmätt tid i hypoglykemi och antalet uppmätta hypoglykemiska episoder minskade signifikant vid glukosmätning med *FreeStyle Libre*. HbA1c minskade inte signifikant i någon av de studerade totalpopulationerna.

Värdet av de statistiskt signifikanta fynden i båda studierna är svårtolkat då det saknas vetenskaplig konsensus för den kliniska betydelsen av utfallen tid i uppmätt hypoglykemi och antal uppmätta hypoglykemiska episoder som inte korrelerats till antal symtomatiska hypoglykemiska episoder hos personer med bibehållen förmåga till hypoglykemisk medvetenhet. TLV bedömer därför att graden av osäkerhet i resultaten är medelhög till hög.

TLV bedömer att studierna visar att personerna föredrar att utföra glukosmätning med *FreeStyle Libre* jämfört med SMBG (total treatment satisfaction).

1.4.2 Icke-randomiserade studier

Utredningen har identifierat åtta publicerade eller konferenspresenterade interventions- eller observationsstudier som utvärderat effekt av *FreeStyle Libre* (fyra studier [28-31]) eller mätnoggrannhet (fyra studier [14, 32, 33]). Studierna redovisas i tabell 4.

Tabell 4. Interventions- och observationsstudier

Studie Publikation Författare	Kontrollgrupp	Population	Antal patienter	Längd	Effektmått	Resultat
Flash Glucose Monitoring Improves Outcomes in a Type 1 Diabetes Clinic [Letter] <i>J Diabetes Sci Technol</i> July 26, 2016 Dover et al.	Patienten är sin egen kontroll	Vuxna med typ 1-diabetes. Åtta hade pump, övr. injektion.	25	16 veckor	HbA1c och livskvalitetsparametrar (Diabetes Distress Scale).	Medelvärdet för HbA1c föll från 8.0 ± 0.14% till 7.5 ± 0.14% (-0.48%, P = .001) Minskning även i the Diabetes Distress Scales medelvärde (P = .006), emotional burden (P = .035) and regimen-related distress subscores (P = .005).
Improvement in Glucose Control in Difficult-to-Control Patients with Diabetes Using a Novel Flash Glucose Monitoring Device [Letter] <i>Journal of Diabetes Science and Technology</i> 1-2 © 2016 Maya Ish-Shalom et al.	Patienten är sin egen kontroll	Vuxna med typ 1- eller typ 2-diabetes med svårkontrollerad sjukdom (HbA1c över 58 mmol/mol)	31	8 veckor resp. 24 veckor	HbA1c	HbA1c minskade med -1.33 ± 0.29% efter 8 veckor (mean ± SE, P < .0001). Förändringen kvarstod efter 24 veckor, -1.21 ± 0.42% (P = .009)
Flash glucose monitoring is associated with improved glycaemic control but use is largely limited to more affluent people in a UK diabetes centre [Letter] <i>Diabet Med</i> 2017;34:732 McKnight JA and Gibb FW.	Patienter som mäter blodglukos med SMBG	Vuxna med typ 1-diabetes; HbA1c median 7,7% FSL: 8,0% SMBG, 29-51 år	169/177	Inte känt	HbA1c	Patienter som mätte glukos med <i>FreeStyle Libre</i> erhöll en sänkning i HbA1c om 0,2% medan de som mätte med SMBG hade en ökning av HbA1c om 0,1 % efter studieperioden.
Flash glucose monitoring in non-compliant children and adolescents with type 1 diabetes [Abstract] <i>Diabetes Technol Ther</i> 2017; A-83 Tirelli E, Frontino G, Favalli V et al.	Patienten är sin egen kontroll	Pediatrika patienter med typ 1-diabetes, ålder (SD): 14 (4.1) år	13	12 veckor	HbA1c samt Antal mätningar per dygn	Medelvärdet för HbA1c sjönk i genomsnitt 15 mmol/mol (p < 0.001). Genomsnittligt antal SMBG per dygn innan studien: 1.7 (± 1.3), genomsnittligt antal avläsningar per dygn med <i>FreeStyle Libre</i> under studien: 10.7 (± 6.6).
Clinical accuracy evaluation of <i>FreeStyle Libre</i> flash glucose monitoring system when used by children and young people with diabetes [Abstract] <i>Abstracts from ATTD 2016 9th International Conference</i> F. Campbell et al.	Patienten är sin egen kontroll	Pediatrika patienter med typ 1-diabetes, 4-19 år	87	En månad	Mätnoggrannhet och säkerhet	83.8% av mätningarna inom error grid zone A, > 99% av resultaten i zon A&B (kliniskt acceptabla måtvärden)
A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the flash glucose monitor <i>FreeStyle Libre</i> in persons with type 1 diabetes [Abstract]. <i>EASD Abstract #856, 2016</i> Olafsdottir et al.	Patienten är sin egen kontroll.	Vuxna med typ 1-diabetes	56	10-14 dygn	Mätnoggrannhet och användarupplevelse	FSL hade liknande MARD** som CGM-system i tidigare studier under hemförhållanden

Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes <i>J Endocrinol Invest. 2016 Jun 10</i> Bonora et al.	Patienten är sin egen kontroll	Vuxna med typ 1-diabetes	8	14 dagar	Överensstämmelse mellan FSL och Dexcom G4 Platinum	Bra korrelation mellan FSL och DG4 ($r^2 = 0,76$; $MARD = 18.1 \pm 14.8 \%$), stor variabilitet mellan patienter. $MARD$ signifikant högre dag 11–14 än dag 1–10, och under hypoglykemi (19 %), än under hyperglykemi (13 %)
The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System <i>Diabetes technology & therapeutics</i> <i>Volume 17, Number 11, 2015</i> Bailey et al.	Patienten är sin egen kontroll	Vuxna med typ 1- eller typ 2-diabetes	75	14 dagar	Mätnoggrannhet och användbarhet	$MARD 11.4\%$. 86.7% av sensormätningar i consensus Error Grid Zone A.

TLV:s bedömning av de icke-randomiserade studierna

De kliniska observationsstudier som undersökt effekten på HbA1c vid glukosmätning med *FreeStyle Libre* bedömds vara förenade med många osäkerheter men antyder en korrelation mellan glukosmätning med *FreeStyle Libre* och förbättrad metabol kontroll (lägre HbA1c) samt fler testtillfällen per dygn jämfört med glukosmätning med SMBG.

TLV bedömer att de kliniska studier som undersökt tillförlitligheten i *FreeStyle Libres* mätningar in vivo visat att mätnoggrannheten är acceptabel enligt etablerad standard ($MARD$).

1.4.3 Lokala kliniska effektutvärderingar

FreeStyle Libre har, i olika omfattning, använts sedan 2014 i svensk hälso- och sjukvård. Någon nationell systematisk genomgång av användardata från användarnas journaler eller via NDR (där variabeln ”CGM/FGM” blivit tillgänglig i juni 2016) har inte genomförts men lokala effektutvärderingar har gjorts. Effekten har då utvärderas genom att jämföra patientens HbA1c-värde vid glukosmätning med SMBG med värdet efter en tids glukosmätning med *FreeStyle Libre*. Företaget som marknadsför *FreeStyle Libre* har inte varit delaktiga i genomförandet av de lokala utvärderingarna.

TLV har tagit del av fyra sådana utvärderingar, från Universitetssjukhuset i Örebro (USÖ), Skånes universitetssjukhus (SUS), Södra Älvsborgs Sjukhus (SÄS) och Akademiska sjukhuset (Akademiska) i Uppsala. Sammanlagt rör utvärderingarna 1 553 individer. Tabell 5 visar resultaten från de lokala utvärderingarna [34].

Tabell 5 Sammanfattande tabell lokala utvärderingar av förändring i HbA1c efter användning av FreeStyle Libre

Region/sjukhus	Indikation	Antal patienter med FreeStyle Libre	Användning i månader	Genomsnittligt HbA1c i mmol/mol vid insättning av FreeStyle Libre (min-max)	Genomsnittlig förändring i HbA1c
Akademiska Sjukhuset	HbA1c över 70; Fingertestning över 10 ggr/dygn; särskilda svårigheter att sticka sig i fingrarna-fra jobbsocierade såsom vårdyrken, matlagning, frisörer, mekaniker; Indikation för CGM men där detta inte kan användas	326	3–6	72	-9 mmol/mol
Universitetssjukhuset Örebro[35]	Svårighet att nå behandlingsmål, svängande blodglukos, återkommande hypoglykemier	164	12	68,9	-5,4 mmol/mol
Skåne Universitetssjukhus	Svårighet att nå behandlingsmål, återkommande hypo- eller hyperglykemier	803	3-21	66,5 (±14,5)*	-7,3 mmol/mol
Södra Älvsborgs sjukhus	Svängande blodsocker, HbA1c över 70 mmol/mol, nattliga hypoglykemier, hypoglykemisk omedvetenhet men där CGM har fungerat dåligt, eller arbetsmiljöskäl (t.ex. sterilt eller mycket smutsigt arbete), ålder <25 år.	260	18	65,6	-3,3 mmol/mol
Totalt/medelvärde		1553		68,25	

*Efter första tre månaderna – 7 mmol/mol

TLV:s bedömning av lokala effektutvärderingar

Företaget har i sina randomiserade kliniska studier inte undersökt effekten av användning av *FreeStyle Libre* hos personer med typ 1-diabetes och svårighet att nå behandlingsmålet så de retrospektiva lokala effektutvärderingarna bidrar därför, att döma av indikationerna för metoden, med kompletterande information om denna population. Betydelsen av *FreeStyle Libre* för den genomgående minskningen i HbA1c hos personer som mäter glukos med metoden är dock svårbedömd då ytterligare faktorer som kan ha påverkat resultatet inte har kunnat granskats.

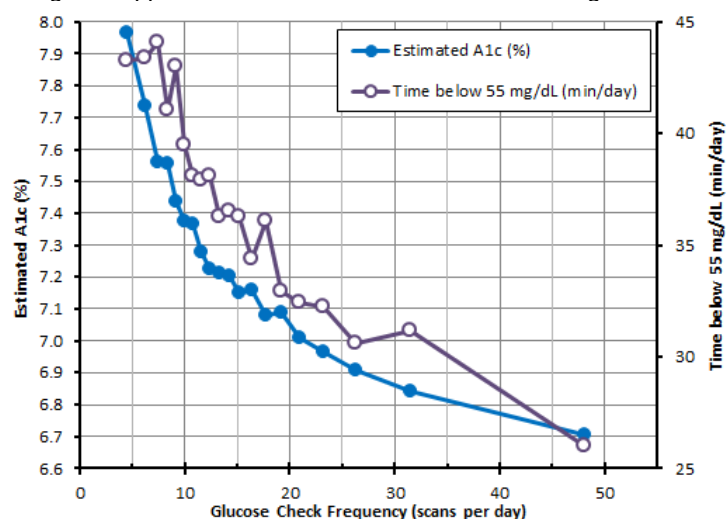
1.4.4 Användardata

Användare av *FreeStyle Libre* har möjlighet att lagra mätdata i molnservice via mjukvara med internetuppkoppling. Företaget presenterade ett abstract vid konferensen Advanced Technology and Treatment for Diabetes 2017 där dessa data har aidentifierats och analyserats på grupp-nivå. För inklusion i analysen krävdes att en *FreeStyle Libre* hade använts minst 120 timmar. Utifrån grupperade mätdata har företaget sedan uppskattat den förväntade HbA1c-nivån. Resultaten från de analyserade enheterna redovisas i tabell 6 och figur 1.

Tabell 6. Resultat från företagets analys av användardata

Antal inkluderade enheter	50 831
Antal sensorer som använts av enheterna	279 446
Antal avläsningar per enhet och dygn	16,3 (median 14)

Figur 1. Uppskattad HbA1c som funktion av avläsningsfrekvens



Enligt företaget visar analysen på ett signifikant samband mellan antalet dagliga avläsningar med *FreeStyle Libre* och den förmodade HbA1c-nivån, det vill säga fler dagliga mätningar var associerade med lägre glukosvärden vid avläsning, vilket förmodades spegla en lägre uppskattad HbA1c-nivå. Företaget ansåg även att analysen visade liknande samband mellan antal mätningar och tid inom normalintervallet för glukosnivån.

TLV:s bedömning av företagets analys av användardata

Användare av *FreeStyle Libre* som använder företagets molnservice förefaller mäta sina glukosnivåer i högre utsträckning (median 14 gånger/dygn) än vad som ses i studier som undersökt SMBG-frekvens hos personer med typ 1-diabetes (färre än fyra gånger/dygn) [13, 36]). Någon kausalitet kan enligt TLV inte förutsättas och risk för selektionsbias är stor men resultaten tyder på en ökad testfrekvens per dygn jämfört med SMBG.

1.4.5 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

FreeStyle Libre har ännu inte hunnit bli föremål för någon systematisk översikt eller metastudie då alltför få RCT:s (randomiserad kontrollerad studie) har genomförts. Underlag för bedömning av systemets effektivitet kan dock sannolikt inhämtas från systematiska översikter och metastudier, samt i någon mån även från RCT:s, som rör blodglukosmätning med SMBG eller glukosmätning med övriga CGM-system (där det första systemet blev tillgängligt 2000) [15]. Sammanfattning av kunskapsläget för glukosmätning med SMBG och övriga CGM-system redovisas därför nedan.

Glukosmätning vid typ 1-diabetes

Metabol kontroll

Det vetenskapliga stödet för egenmätningens betydelse, oavsett metod, som hjälpmedel för att nå behandlingsmålet vid typ 1-diabetes är gott. Att antalet dagliga glukosmätningar, oavsett metod, ökar sannolikheten att nå behandlingsmålet förefaller också vara väl belagt [11, 37-41]. Det finns även vetenskapligt stöd för att egenmätning med CGM-system jämfört med SMBG leder till ytterligare förbättrad metabol kontroll för personer med typ 1-diabetes, då systematiska översikter med homogenitet har visat kliniskt signifikanta, om än blygsamma, förbättringar i metabol kontroll vid glukosmätning med CGM jämfört med SMBG (~0,3 procent vilket motsvarar cirka 3 mmol/mol) [42-46].

Den mest aktuella metastudien publicerades 2017 [47]. Där analyserades resultat från elva RCT:s avseende HbA1c hos personer med typ 1-diabetes med CGM-system jämfört med SMBG-användare. Man fann att CGM-systemen gav en statistiskt signifikant minskning av HbA1c (-0,276 procent; 95 procent CI -0,465 to -0,087) hos personer med typ 1-diabetes som var äldre än 15 år. Det bör påpekas att förändringarna i HbA1c gäller populationen personer med typ 1-diabetes som helhet. Undergruppsanalyser och riktade studier har visat att de HbA1c-sänkande effekterna varit större i undergrupper som karaktäriserats av otillfredsställande metabol kontroll [19, 44, 48, 49].

Motsvarande jämförelse för barn med typ 1-diabetes har visat liknande, smärre förbättringar i metabol kontroll hos barn i den ålder där behandlingen huvudsakligen är föräldrarnas ansvar [50, 51] medan tonåringar och unga vuxna (< 25 år) förefaller erhålla färre hälsovinster än andra grupper [43, 52]. Där är den föreslagna mekanismen för utebliven effekt på metabol kontroll kopplad till lägre följsamhet till användningen hos tonåringar och unga vuxna [52, 53].

Det finns inte något belägg i systematiska översikter eller metastudier för att den dokumenterade förbättringen i metabol kontroll leder till ökad risk för hypoglykemier vid glukosmätning med CGM-system [46, 47, 54] trots att en sådan risk är teoretiskt rimlig.

Hypoglykemi

Det finns vetenskapligt stöd för egenmätningens betydelse för att förhindra eller behandla hypoglykemi [6, 55, 56]. Det vetenskapliga stödet för att CGM-system har ytterligare positiv effekt på förekomst av hypoglykemi är tveksamt. Den tyska HTA-myndigheten IQWiG fann visserligen i en utvärdering som publicerades i mars 2015 att det finns evidens för att CGM-systemen bidrar till kombinationen sänkt HbA1c och minskat antal svåra hypoglykemier hos vuxna personer med typ 1-diabetes [57]. För tid i hypoglykemi eller antalet hypoglykemiska episoder som individuella utfall har publicerade systematiska översikter eller metastudier dock inte säkert kunnat visa någon minskning med CGM-system för hela patientpopulationen [47, 54]. För de personer som har utvecklat hypoglykemisk omedvetenhet finns dock RCT:s som har visat att glukosmätning med CGM-system minskar antalet allvarliga hypoglykemiska episoder [57, 58].

Glukosvariabilitet

Glukosvariabilitet är ett mått på hur mycket glukosnivån pendlar under dygnet. Variabiliteten har bland annat kopplats till den överdödlighet i storkärlsjukdom som personer med typ 1-diabetes riskerar och till näthinneskador [26, 59, 60]. Flera RCT:s har utvärderat effekten på glukosvariabiliteten vid användning av CGM-system. Statistiskt signifikanta minskningar i parametrar kopplade till glukosvariabilitet har påvisats både för en generell diabetespopulation [61] och för personer med svårighet att nå behandlingsmålet [62].

Följsamhet till glukosmätningen förbättrar resultaten

Resultaten från både randomiserade kliniska studier och systematiska översikter visar att användarens följsamhet till CGM-systemen är avgörande för effekten på den metabola kontrollen för både barn och vuxna med typ 1-diabetes [22, 52, 53, 63-65]. Faktorer som påvisats minska följsamheten är bristande personlig mognad hos barn och ungdomar, en upplevelse av att CGM-systemen stör dagliga aktiviteter eller att larmen är obehagliga, den höga kostnaden för sensorerna samt att kalibreringen med SMBG är omständlig [53, 66-68].

TLV:s bedömning av kunskapsläget om glukosmätning för personer med typ 1-diabetes

TLV bedömer att systematiska översikter och metastudier konsekvent har påvisat en liten men kliniskt relevant sänkning av HbA_{1c} hos barn och vuxna med typ 1-diabetes som mäter glukos med CGM-system jämfört med SMBG. Studierna har huvudsakligen avsett personer med god eller endast något försämrad metabol kontroll. För hypoglykemiska parametrar har genomförda studier hittills inte enhetligt lyckats fånga någon tydlig vinst jämfört med SMBG. TLV bedömer också att effekten på HbA_{1c} vid glukosmätning med CGM-system är korrelerad till graden av användning. TLV bedömer därför att sannolikheten för hälsovinster är större om mätmetoden är användarvänlig.

TLV bedömer sammantaget att de vetenskapliga fynden som gäller glukosmätning med CGM-system bör kunna förutsättas även för glukosmätning med *FreeStyle Libre*.

Glukosmätning vid typ 2-diabetes

Metabol kontroll

Egenmätning av blodglukos vid insulinbehandlad diabetes, oavsett typ, med SMBG har givits prioritet 1 i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård. Rekommendationen har gjorts utifrån etablerad praxis [17]. Stöd för prioriteringen finns även i randomiserade kliniska studier och observationsstudier på insulinbehandlade personer med typ 2-diabetes och svårighet att nå behandlingsmålet [38, 69-71]. Eventuella ytterligare hälsovinster med glukosmätning med CGM-system har visserligen utvärderats i randomiserade kliniska studier hos personer med typ 2-diabetes men den studerade populationen har huvudsakligen varit personer med typ 2-diabetes som inte medicinerar med insulin, eller som tar insulin i tillägg till perorala blodglukossänkande läkemedel. Dessa studier har renderat motsägelsefulla resultat avseende ytterligare metabol kontroll, hypoglykemiska parametrar och livskvalitet med glukosmätning med CGM-system [54, 72-75].

TLV:s bedömning av kunskapsläget om glukosmätning för personer med typ 2-diabetes

I litteraturen finns det ingen strukturerad dokumentation av effekten på den metabola kontrollen med glukosmätning med CGM-system hos personer med måltidsinsulinbehandlad typ 2-diabetes. TLV bedömer dock att då blodglukosmätning med SMBG har demonstrerat effekt vid insulinbehandlad typ 2-diabetes (men inte vid kost- eller tablettbehandling) kan det antas att resultaten från systematiska översikter i typ 1-populationen går att överföra även till de personer med typ 2-diabetes vars insulinregim bygger på bas- och bolusinsulin.

2 Hälsoekonomi

Den hälsoekonomiska utvärderingen av *FreeStyle Libre* har utgått från data som avser personer med typ 1-diabetes eftersom relevant information om kontinuerlig glukosmätning hos personer med typ 2-diabetes saknas. TLV bedömer dock att utvärderingen kan ge vägledning för de personer med typ 2-diabetes som behandlas med insulinpump eller med en insulinregim som består av basinsulin i kombination med måltidsinsulin då deras behov av glukosmätning motsvarar behovet hos personer med typ 1-diabetes.

Företaget använder i sin hälsoekonomiska analys CORE-modellen som ägs av QuintilesIMS (tidigare IMS Health). Inom diabetesområdet är CORE-modellen en av flera vanligt använda modeller och TLV har tidigare bedömt att den ger trovärdiga resultat [76]. CORE-modellen är publicerad, har validerats och reproducerat resultatet från många kliniska prövningar [77]. Tidshorizonten i analysen är 50 år.

Företaget använder data från den kliniska studien IMPACT och en time trade-off-studie (TTO-studie) i sin hälsoekonomiska analys avseende personer med typ 1-diabetes. I IMPACT-studien mättes bland annat utvecklingen av antalet hypoglykemier under sex månader (se kapitel 1.4.1). När personerna drabbas av färre hypoglykemier så leder det i den hälsoekonomiska modellen till att de får en förbättrad livskvalitet. Det är dock den livskvalitetsvinst som beräknats från företagens TTO-studie som framför allt driver den hälsoekonomiska analysen (se kapitel 2.2.2).

Företaget har i samband med en tidigare subventionsansökan gjort en hälsoekonomisk analys avseende personer med typ 2-diabetes där data från den kliniska studien REPLACE används. Då REPLACE-studien i TLV:s bedömning inte utförts på en population som är relevant i svensk klinisk verklighet kommer denna analys inte att diskuteras ytterligare (se kapitel 1.4.1 för bedömning av REPLACE).

Som ett komplement till företagens hälsoekonomiska analyser har Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi (IHE), på uppdrag av TLV, genomfört kompletterande analyser av användningen av *FreeStyle Libre* jämfört med SMBG. Detta har gjorts i den standardiserade hälsoekonomiska modell (ECHO T1DM) som IHE har utvecklat för analys av diabetes. Populationen har hämtats ur NDR [78-80].

2.1 Effektmått

För att skatta framtida risker av av diabetesrelaterade komplikationer används vanligen en sänkning av blodglukosnivån i blodet som kliniskt effektmått. Det etablerade mått på blodglukosnivåer som används är HbA_{1c} (se kapitel 1.1). Därutöver kan exempelvis antal och allvarlighetsgrad av hypoglykemier användas för att mäta effekt vid interventioner som avser diabetes.

2.1.1 Hypoglykemier

Det primära kliniska effektmåttet som används i företagens analys är antal symtomatiska hypoglykemier. Sådana uppstår vid insulinbehandling när blodsockernivån sänks till en så låg nivå att det ger fysiska obehag.

Det är framför allt skillnaden i antal icke-allvarliga symtomatiska hypoglykemier som påverkar resultaten. Dessa baseras på resultaten från IMPACT (se även kapitel 1.4.1). Tabell 7 visar de kliniska effekter som modelleringen bygger på. Företaget har i sina analyser endast räknat med risken för icke-allvarliga symtomatiska hypoglykemier.

Tabell 7 Kliniska effekter i modellering, symtomatiska hypoglykemier per år

	<i>FreeStyle Libre</i>	SMBG
Icke-allvarliga hypoglykemier, dagtid	36,90	49,55
Icke-allvarliga hypoglykemier, nattetid	12,07	18,07
Allvarliga hypoglykemier, dagtid	0,28	0,28
Allvarliga hypoglykemier, nattetid	0,09	0,10
Måttligt allvarliga hypoglykemier	2,82	2,82

2.1.2 Sänkning av HbA1c

I IMPACT-studien har glukosmätning med *FreeStyle Libre* inte visat ha någon ytterligare effekt på HbA1c i jämförelse med SMBG. Företaget har inte heller hävdats någon sådan effekt i sin hälsoekonomiska analys för personer med typ 1-diabetes.

I den kompletterande analys som TLV har gjort har antagits att användningen av *FreeStyle Libre* leder till att personer med diabetes kan sänka sin blodsockernivå utan att öka risken för hypoglykemier. Detta antagande är baserat på systematiska översikter som undersökt sensor driven kontinuerlig glukosmätning hos personer med typ 1-diabetes och som pekar på en sänkning av HbA1c med 0,3 procentenheter (se kapitel 1.4.5) samt svenska kliniska effektutvärderingar av glukosmätning med *FreeStyle Libre* (se kapitel 1.4.3)

TLV har utifrån dessa källor antagit att användning av *FreeStyle Libre* leder till en sänkning av HbA1c med 0,3 procent, vilket är gränsen för vad som brukar betecknas som kliniskt relevant.

En kliniskt relevant sänkning av HbA1c leder till att risken för att drabbas av diabetesrelaterade komplikation minskar. Risken för diabetesrelaterade komplikationer skattas i den hälsoekonomiska modellen med hjälp av riskekvationer baserat på data från NDR.

TLV:s bedömning av effektdata

TLV bedömer att det råder medelhög osäkerhet kring hur stor minskningen av antalet icke-allvarliga hypoglykemier är. De hypoglykemier som redovisas i IMPACT-studien är de som är uppmätta genom att glukosvärdet är under 3,9 mmol/mol oavsett om de ger personen symptom eller inte. För att en ickeallvarlig hypoglykemi ska vara relevant att inkludera så bör den vara symptomatisk och innebära en olägenhet för personen. Resultaten i företagets analys påverkas marginellt om minskningen justeras ner i känslighetsanalyser (se kapitel 3.1.3).

TLV bedömer att antagandet om en liten men kliniskt relevant sänkning i HbA1c vid glukosmätning med *FreeStyle Libre* jämfört med SMBG är rimligt utifrån befintligt underlag.

2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I företagets analys beaktas två komponenter som påverkar livskvaliteten; antalet symptomatiska icke-allvarliga hypoglykemier (se kapitel 3.1.1) och vilken metod som används för att mäta glukos, i det här fallet *FreeStyle Libre* i jämförelse med SMBG. Resultaten i företagets analys påverkas mest av den livskvalitetsvikt som kommer från en TTO-studie som avsett att kvantifiera livskvalitetsvinsten av att mäta glukosnivån med *FreeStyle Libre* istället för med SMBG.

För den kompletterande analys som TLV har gjort och där en kliniskt relevant sänkning av HbA1c har antagits har även livskvalitetsförluster för diabetesrelaterade komplikationer räknats in.

2.2.1 Livskvalitetsminskningar på grund av hypoglykemier

Att symtomatiska hypoglykemier påverkar personers livskvalitet har visats och värderats i flera studier [81-83]. Publicerade studier visar också att personer som drabbas av många hypoglykemier får en mindre livskvalitetsminskning per hypoglykemi än de personer som drabbas av få hypoglykemier [82, 84]. I företagets analys har hänsyn tagits till att personer har en avtagande livskvalitetsförlust i förhållande till antalet hypoglykemier.

Företaget baserar sin analys på resultaten från studie som skattar patientnyttan av färre hypoglykemier med över 8 000 respondenter [82]. Denna skattar de livskvalitetsminskningar som uppkommer på grund av icke-allvarliga hypoglykemier som (avtagande) funktion av antalet icke-allvarliga hypoglykemier.

Tabell 8 visar de livskvalitetsminskningar som används i företagets modellering. Resultatet blir att personerna som använder *FreeStyle Libre* får en årlig livskvalitetsvinst till följd av färre icke-allvarliga hypoglykemier om 0,0064 om det antas att samtliga hypoglykemier uppkommer dagtid respektive 0,0121 om det antas att hypoglykemierna uppkommer både dag- och nattetid enligt resultaten i IMPACT-studien.

Tabell 8. Livskvalitetssänkningar på grund av hypoglykemier, per år.

Icke-allvarliga hypoglykemier, samtliga dagtid, <i>FreeStyle Libre</i>	0,0528
Icke-allvarliga hypoglykemier, samtliga dagtid, SMBG	0,0592
Icke-allvarliga hypoglykemier, dygnsjusterat, <i>FreeStyle Libre</i>	0,0979
Icke-allvarliga hypoglykemier, dygnsjusterat, SMBG	0,1100

I TLV:s kompletterande analys har någon livskvalitetsvinst på grund av minskat antal hypoglykemier inte antagits då TLV bedömer att företaget överskattat allvarlighetsgraden och frekvensen av symtomatiska hypoglykemier i sin analys (se kapitel 3.1.1.)

2.2.2 Livskvalitetsvinst av att använda *FreeStyle Libre*

För att värdera livskvalitetsvinsten av att mäta glukosvärden med *FreeStyle Libre* istället för med SMBG har företaget som marknadsför *FreeStyle Libre* utfört en TTO-studie [85] där en generell brittiskt population (n=209) fått uttrycka sina preferenser för mäta glukos med *FreeStyle Libre* respektive SMBG.

I TTO-studien beskrevs sjukdomen och behandlingen med insulininjektion för deltagarna. Därefter presenterades deltagarna för två metoder för att mäta sina blodglukosvärden, antingen med SMBG tre gånger per dygn eller med *FreeStyle Libre*. Studien inkluderade även en förklaring av hur produkterna fungerar, en instruktionsfilm samt information om de tillbehör som en person med diabetes behöver för glukosmätning under en period om två veckor.

Enligt TTO-studien gav glukosmätning med *FreeStyle Libre*- en livskvalitetsvinst som är 0,03 högre än för personer som mäter glukos med SMBG. Skillnaden var statistiskt signifikant.

2.2.3 Livskvalitetseffekter på grund av diabetesrelaterade komplikationer

I den kompletterande analys som TLV har utfört där användningen av *FreeStyle Libre* antas sänka HbA1c antas också risken för diabetesrelaterade komplikationer minska. Sådana komplikationer är förknippade med livskvalitetsförluster. De livskvalitetsförluster som antas

i denna analys är i huvudsak hämtade från den europeiska CODE-2 studien som studerade kostnader och livskvalitet relaterade till diabetes [86]. De livskvalitetsvinst som användes i analysen visas i bilaga 2.

TLV:s bedömning av den hälsorelaterade livskvaliteten

Den källa som använts för livskvalitetsminskningar vid icke-allvarliga hypoglykemier är relevant och beaktar den viktiga aspekten att personen tenderar att lida mindre per ytterligare tillkommande hypoglykemi när antalet hypoglykemier ökar.

TTO-studien som ligger till grund för livskvalitetsvinsten värderar egenskaper hos ett hjälpmedel för glukosmätning frikopplat från den kliniska effekten. TLV bedömer att TTO-studier har vissa metodologiska problem, exempelvis hur respondenter har valts ut och hur hälsotillstånd beskrivs för och uppfattas av personer som inte har erfarenhet av dem. Det är även oklart i vilken utsträckning sådana studier fångar olika dimensioner av livskvalitet så som bekvämlighet, flexibilitet, oro för hypoglykemier och sjukdomskomplikationer – dimensioner som har stor betydelse för personer med insulinbehandlad diabetes - och det är sannolikt att den uppmätta livskvalitetsvinsten även inkluderar icke-hälsorelaterade aspekter.

TLV bedömer därmed att företagets hälsoekonomiska analys huvudsakligen drivs av en livskvalitetsmätning som på ett svårbedömt sätt försökt kvantifiera livskvalitetsvinsten med att mäta glukos med *FreeStyle Libre*. Företagets hälsoekonomiska analys är således förenad med flertalet osäkerheter.

3 Resultat

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företagets analys i grundscenariot är baserat på följande antaganden:

- Årlig livskvalitetsvinst till följd av minskat antal icke-allvarliga symptomatiska hypoglykemier: 0,0064.
- Årlig livskvalitetsvinst av själva användningen av *FreeStyle Libre*: 0,030.
- Användningen av *FreeStyle Libre*;
 - Antalet sensorer per person och år: 26 stycken.
 - Antalet teststickor: 0,5 per dygn (motsvarar 182,5 per år).
 - Antalet lansetter: 0,7 per dygn.
 - Handenhetens hållbarhet antas vara två år.³
- Användningen av SMBG (jämförelsealternativet)
 - Antalet teststickor: 5,4 per dygn (motsvarar 1 971 per år).
 - Antalet lansetter: 1,8 per dygn.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företagets grundscenario är baserat på en 50-årig tidshorisont och kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) är beräknad till 291 000 kronor.

³ Motsvaras av företagets garantitid på två år.

Tabell 9. Resultat i företagets grundscenario

	<i>FreeStyle Libre</i>	SMBG (5,4 per dygn)	Skillnad
Totala kostnader (kronor)	1 222 333	989 051	233 283
-Varav direkta behandlingskostnader (kronor)	445 188	211 906	233 283
Totala kostnader (inkl. indirekta kostnader i kronor)	1 943 889	1 710 606	233 283
Levnadsår	21,10	21,10	0,00
QALY:s	13,26	12,46	0,80
Kostnad per vunnet QALY	291 130 kronor		

3.1.3 Resultatet i företagets känslighetsanalyser

Av tabell 10 framgår resultaten från företagets känslighetsanalyser. Resultaten visar att kostnaden per vunnet QALY inte påverkas nämnvärt av justeringar i variabler kopplade till tid. Det beror på att kostnader och livskvalitetsvinster i princip ökar linjärt över tid. De känslighetsanalyser som framförallt avviker är de som spekulerar i en förbättrad klinisk effekt av att använda *FreeStyle Libre* istället för att använda SMBG. Exempelvis skulle en förbättring av HbA1c om 0,3 procentenheter vid glukosmätning med *FreeStyle Libre* sänka kostnaden per vunnet QALY med cirka 50 procent. Företaget har inte presenterat någon känslighetsanalys där den patientvärderade nyttan av att använda *FreeStyle Libre* inte räknas med.

Osäkerheterna kring resultaten diskuteras i kapitel 3.2.4.

Tabell 10. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (kronor)	Skillnad i vunna kvalitetsjusterade levnadsår (antal)	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (kronor)
Diskontering av kostnader och effekt	0 procent			290 439
	fem procent			291 644
Tidshorisont	fem år			297 460
	tio år			293 770
Lägre antal icke-allvarliga hypoglykemier vid baseline ⁴	29 stycken per år	233 283	0,76	305 784
Alternativa fysiologiska parametrar ⁵		246 539	0,77	319 061
Alternativ resursanvändning år 1 ⁶		232 648	0,80	290 338
Alternativ resursanvändning samtliga år ⁷		219 272	0,80	273 664
Alternativ modellering av allvarliga hypoglykemier ⁸		232 648	0,80	290 338
Minskning av allvarliga hypoglykemier med 55 procent hos personer som använder <i>FreeStyle Libre</i>		206 786	1,66	124 705
Minskning av HbA1c med 0,3 procentenheter hos personer som använder <i>FreeStyle Libre</i>		151 399	1,01	150 436
Patientvärderad nytta med <i>FreeStyle Libre</i> 0,023		233 283		292 290

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Antaganden i TLV:s grundscenario

TLV har i sitt grundscenario valt att modifiera företagets grundscenario på ett sätt som möjliggör en hälsoekonomisk analys som speglar den kliniska verkligheten. I TLV:s grundscenario kommer populationen från NDR, indirekta kostnader och livskvalitetsvinst på grund av färre hypoglykemier har inte inkluderats och en livskvalitetsvinst som har satts till 0,01 (se nedan). Dessutom har glukosmätning med *FreeStyle Libre* antagits bidra till en sänkning av HbA1c om 0,3 procentenheter. Detta grundscenario möjliggör värderingar av specifika egenskaper, och av den inverkan antaganden och beräkningar förknippade med osäkerheter har på kostnaden i förhållande till effekten.

TLV bedömer att glukosmätning med *FreeStyle Libre* sannolikt är förenad med livskvalitetsvinster, men att de resultat som baserats på företagets TTO-studie inte har lyckats kvantifiera dessa vinster på ett trovärdigt sätt. Baserat på livskvalitetsvinst som hämtats från TTO-studier som rör flexibilitet och bekvämlighet [87-89] samt följsamheten till *FreeStyle Libre* gör dock TLV ett antagande om att nyttan med *FreeStyle Libre* rimligtvis inte är lägre än 0,01. Av denna anledning inkluderar TLV:s grundscenario en livskvalitetsvinst om 0,01.

⁴ Istället för att utgå från antalet symtomatiska hypoglykemier vid baseline i IMPACT utgår företaget från UK Hypo study (2007) där 29 icke-allvarliga hypoglykemier per år vid SMBG användning anges.

⁵ Utfall från IMPACT på SBP, T-chol, LDL, HDL, TRIG och BMI inkluderat.

⁶ Fler besök på akutmottagning, ambulanstransport och inläggning för personer som använder SMBG uppmätt i IMPACT.

⁷ Resursanvändningen enligt ovan extrapolerad till samtliga år.

⁸ Återskapar resultaten för hur allvarliga hypoglykemier modellerades i CORE-modellen v8.5.

Tabell 11. Skillnader mellan företagets modell och TLV:s modell

	Företagets modell	TLV:s modell
Livskvalitet kopplat till färre hypoglykemier	Ja	Nej
Livskvalitetsvinst	0,03	0,01
HbA1c-sänkning	Nej	Ja (0,3 %)
Antal testtillfällen	5,4	10
Indirekta kostnader	Ja	Nej
Modell (data)	Core (IMPACT)	ECHO T1DM (NDR)

3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari

TLV:s grundscenari bygger på kostnaderna och behandlingstiderna som framgår i tabell 12 och 13. Det som har störst inverkan på resultatet är priset på sensorerna till *FreeStyle Libre* följt av priset på teststickorna. I TLV:s grundscenari antas ett pris för om två kronor för en teststicka, vilket motsvarar apotekens inköpspris (AIP) inom läkemedelsförmånerna, denna siffra varierar sedan i känslighetsanalyserna för att visa hur en förändring av priset förändrar kostnaden per QALY.

Tabell 12. Årskostnad i TLV:s grundscenari

	FreeStyle Libre efter år 1*			SMBG (tio per dygn)		
	Pris (kronor)	Antal	Kostnad (kronor)	Pris (kronor)	Antal	Kostnad (kronor)
Läsare	599,00	0,50	299,50	-	-	-
Sensorer	490,00	26,00	1 274,00	-	-	-
Teststickor	2,75	182,00	500,50	2,00	3 650,00	7 300,00
Lansetter	0,16	182,00	29,03	0,16	3 650,00	584,00
Läkarbesök	1 427,00	1,00	1 427,00	1 427,00	1,00	1 427,00
Insulin (enheter)	0,20	14 600,00	2 920,00	0,20	14 600,00	2 920,00
Totalkostnad			17 916,03			12 231,00

*Första året tillkommer en kostnad på 1 427 kronor för ett extra läkarbesök.

Av tabell 13 framgår kostnaden per QALY för personer med typ 1-diabetes. Kostnaderna är framtagna från resultaten i IHE:s ECHO TD1DM model, där input kommer från NDR.

Tabell 13. TLV:s grundscenari

	FreeStyle Libre	SMBG (tio per dygn)	Skillnad
Totala kostnader (kronor)	414 935	282 531	132 404
Levnadsår	23,16	23,10	0,06
QALY:s	22,59	21,78	0,34
Kostnad per vunnet QALY			389 424 kronor

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s olika känslighetsanalyser syftar till att fånga dels de osäkerheter som TLV bedömer vara mest relevanta utifrån beslutssituationen men också för att belysa vilka faktorer som har

störst påverkan på kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. De effekter som har störst påverkan på modellen är vilken nivå av livskvalitetsvinst som antas vid användning av *FreeStyle Libre*, följt av antalet teststickor som används per dygn och även priset på teststickorna. Syftet med känslighetsanalysen på priset av teststickor syftar till att belysa att det finns olika teststickor som används och det förekommer även teststickor som är upphandlade till ett annat pris än de som antas i TLV:s grundscenario. Kostnaden per QALY förändras även mycket när förändringen i HbA1c varieras. Olika nivåer presenteras ändå i TLV:s känslighetsanalyser för att visa hur en sådan förändring skulle påverka resultaten.

TLV har även inkluderat en känslighetsanalys för personer med typ 1-diabetes som har ett HbA1c > 70 mmol/mol. Denna grupp ska ses som en representation för personer som har ett större behov av frekvent och regelbunden glukosmätning, då högre HbA1c antyder ett behov av en intensifiering av insulinbehandlingen, än den generella diabetespopulationen och inte som en begränsning av vilka personer som kan förmodas ha nytta av *FreeStyle Libre*.

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser

	Skillnad kostnader (kronor)	Skillnad i vunna kvalitetsjusterade levnadsår (antal)	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (kronor)
HbA1c-sänkning: 1.0%	134 273	0,58	231 506
HbA1c-sänkning: 0.5%	132 858	0,41	324 045
HbA1c-sänkning: 0.0%	131 477	0,23	571 640
Antal teststickor SMBG: 3	259 886	0,34	764 371
Antal teststickor SMBG: 7	187 039	0,34	550 115
Antal teststickor SMBG: 15	41 345	0,34	121 604
Livskvalitetsvinst: 0,00	132 404	0,11	1 203 675
Livskvalitetsvinst: 0,02	132 404	0,56	236 436
Livskvalitetsvinst: 0,03	132 404	0,81	163 462
Pris på teststickor: 2,5 kronor	90 242	0,34	265 417
Pris på teststickor: 1,5 kronor	174 557	0,34	513 402
Personer med typ 1-diabetes och ett HbA1c > 70 mmol/mol	126 465	0,34	371 957

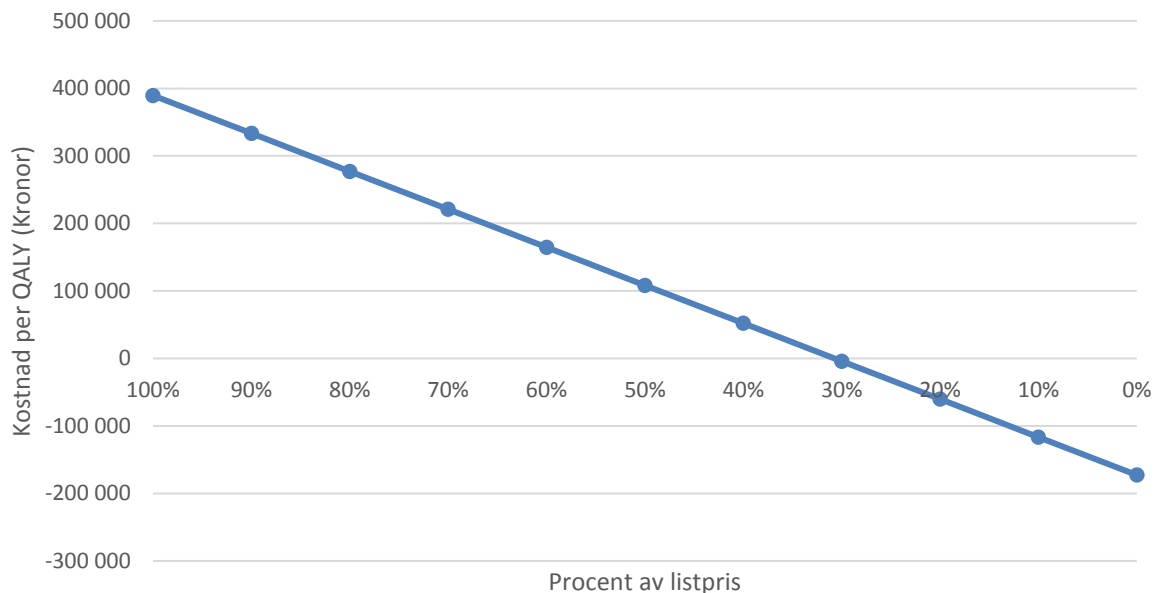
3.2.4 Osäkerhet i resultaten

Både företagets och TLV:s analyser innehåller osäkerheter där den mest påtagliga är vilken vikt som ska läggas vid resultatet från företagets TTO-studie. Livskvalitetsvinsten som beräknats från TTO-studien har avgörande betydelse på resultaten och det föreligger osäkerheter både vad gäller metodik och specificitet. TLV har i ett försök att begränsa osäkerheten gjort känslighetsanalyser som visar kostnaden för olika nivåer på livskvalitetsvinsten (tabell 14).

3.2.5 Kostnad vid olika nivåer av pris, teststickor och livskvalitetsvinster

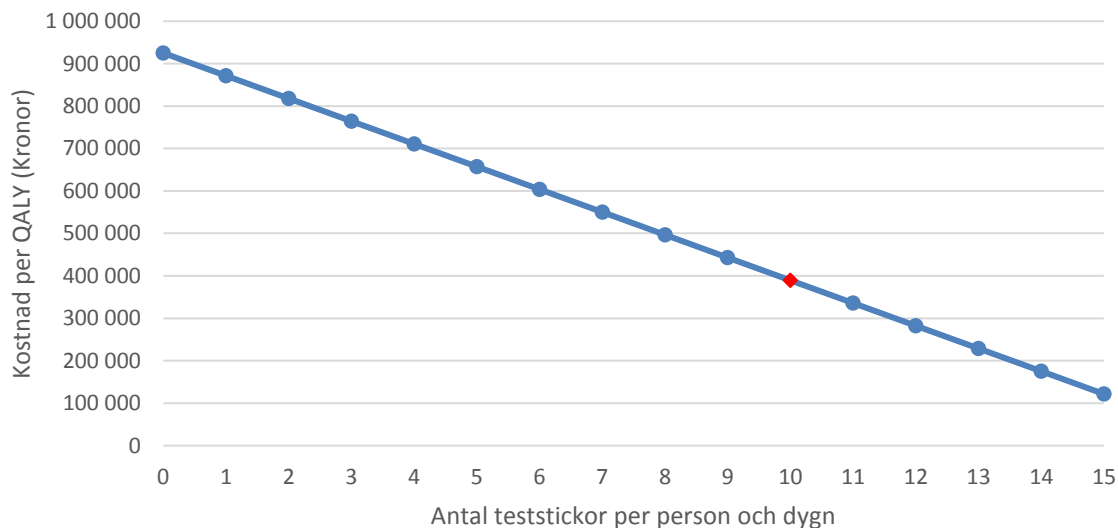
Figur 2 visar skillnaden i kostnad per QALY när priset varierar, figur 3 för teststickor och figur 4 för livskvalitetsvinster.

Figur 2. Kostnad för olika nivåer av priset på FreeStyle Libre



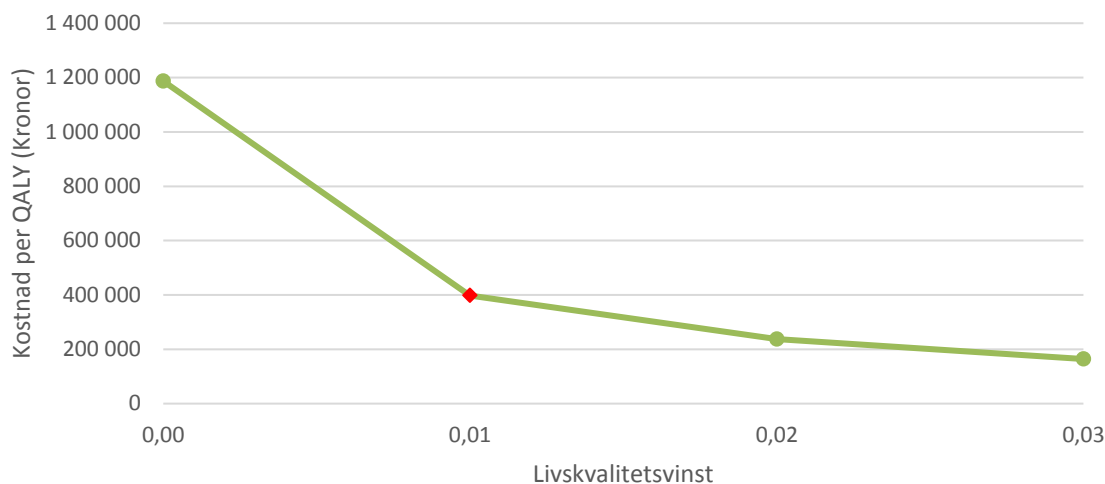
NB: Vid ca 30% blir FreeStyle Libre kostnadsbesparande då kostnaden FreeStyle Libre då blir lägre än kostnaden för jämförelsealternativet. Beräkningarna är gjorda på en prisänkning av läsare och sensor, samt en sänkning av prisskillnaden mellan FreeStyle Libres teststickor och de teststickor som används i jämförelsealternativet.

Figur 3. Kostnad per QALY vid olika antal teststickor som personen använder per dygn



NB: Den röda fyrkanten markerar TLV:s grundscenario.

Figur 4. Kostnad per QALY för olika nivåer på livskvalitetsvinsten



NB: Den röda fyrkanten markerar TLV:s grundscenario.

3.3 Budgetpåverkan

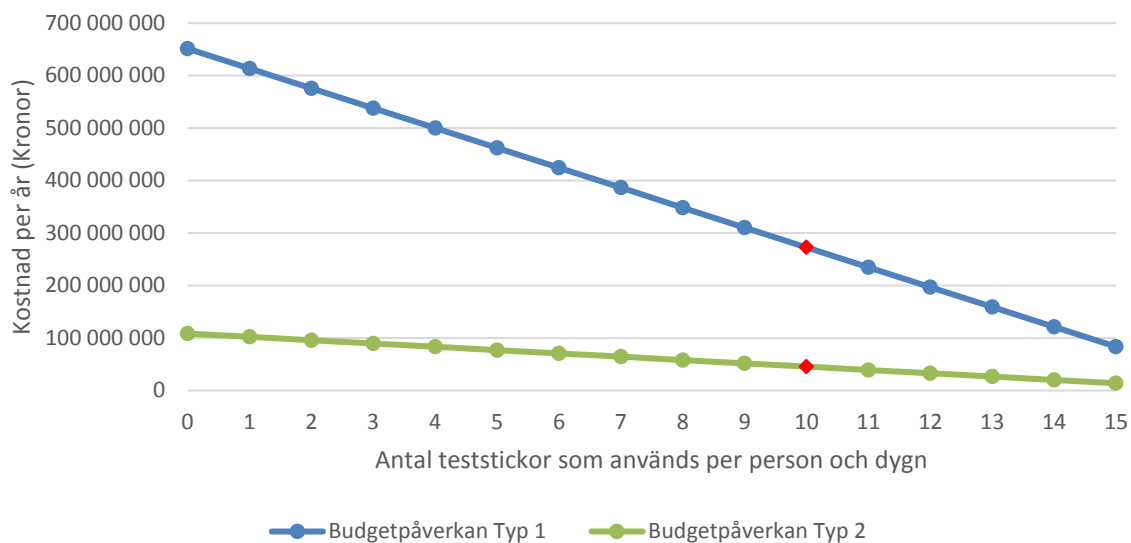
I Sverige finns det idag cirka 48 000 personer med typ 1- diabetes och cirka 40 000 personer med typ 2-diabetes som behandlas med basinsulin i kombination med måltidsinsulin. Av uppgifter från NDR framgår att cirka 8 000 personer med typ 2-diabetes, som behandlas med basinsulin i kombination med måltidsinsulin, har ett HbA1c över 70 mmol/mol. TLV bedömer, mot bakgrund av detta, att 8 000 personer är en rimlig uppskattning av hur många personer med typ 2-diabetes som har behov att mäta sina glukosnivåer minst tio gånger per dygn. Den totala kostnaden för behandling med *FreeStyle Libre* beräknas uppgå till en miljard kronor varje år och den ökade kostnaden som tillkommer jämfört med befintlig behandling beräknas potentiellt uppgå till 318 miljoner kronor per år. Det bör tas i beaktande att detta är under antagandet att personerna använder tio teststickor per dygn, vilket är en rekommendation och inte den faktiska användningen. TLV har därav gjort en graf (se figur 5) som visar den ökade kostnaden vid olika antal teststickor som används per dygn för att visa hur budgetpåverkan förändras när antalet teststickor som en person antas använda per dygn varierar.

Tabell 15. Budgetpåverkan uppdelat på personer med typ 1- samt typ 2- diabetes.

Diabetestyp	Antal personer	Totalkostnad <i>Freestyle Libre</i> (kronor)	Totalkostnad SMBG (tio stickor per dygn)	Skillnad (kronor)
Typ 1	48 000	859 969 000	587 088 000	272 881 000
Typ 2	8 000	143 328 000	99 071 100	45 480 000
Total	56 000	1 003 298 000	684 936	318 362 000

NB: Detta avser personer med basinsulin i kombination med måltidsinsulin eller som använder insulinpump

Figur 5. Budgetpåverkan



NB: De röda fyrkanterna markerar TLV:s grundscenario.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

I företagets grundscenario är kostnaden per QALY 291 000 kronor. Företagets hälsoekonomiska analys drivs främst av en livskvalitetsvinst om 0,03 som hämtats från en TTO-studie. TTO-studien avser att kvantifiera värdet av att mäta blodglukos med *FreeStyle Libre* istället för med SMBG. TLV bedömer att resultaten i företagets grundscenario är osäkra på grund av de oklarheter kring TTO-studien som framgår av underlaget.

I TLV:s grundscenario är kostnaden per QALY 389 000 kronor. I TLV:s hälsoekonomiska analys används en livskvalitetsvinst om 0,01 eftersom tidigare studier och följsamhet till glukosmätning med *FreeStyle Libre* tyder på att livskvalitetsvinsten är större än noll. I TLV:s hälsoekonomiska analys antas också en liten men kliniskt relevant sänkning av HbA1c om 0,3 procentenheter baserat på RWD och systematiska översikter om CGM-system. I TLV:s grundscenario antas även att glukosmätning behöver utföras tio gånger per dygn (5,4 gånger per dygn i företagets grundscenario) eftersom det är en av rekommendationerna som programrådet för diabetes gör avseende kontinuerlig glukosmätning.

TLV:s känslighetsanalyser visar hur kostnaden per QALY förändras vid olika nivåer på de faktorer som har störst inverkan på modellen. Sammanfattningsvis så är det nivån på livskvalitetsvinsten och antalet teststickor som personer använder per dygn som avgör kostnaden per QALY, framförallt är skillnaden störst när livskvalitetsvinsten går från 0,00 till 0,01. TLV bedömer dock att en livskvalitetsvinst på 0,00 inte är rimlig och har därför i sitt grundscenario använt en livskvalitetsvinst på 0,01. Om livskvalitetsvinsten justeras upp ytterligare till den nivå som företaget anger i sitt grundscenario blir kostnaden per QALY 142 000 kronor.

I känslighetsanalysen för gruppen med HbA1c > 70 mmol/mol så är kostnaden per QALY 372 000 kronor, vilket är något lägre än i TLV:s grundscenario. Det tyder på att glukosmätning med *FreeStyle Libre* skulle ge en större hälsovinst för de personer som har svårigheter att nå behandlingsmålet.

TLV:s känslighetsanalyser visar också att det antal glukosmätningar som en person med diabetes rekommenderas att göra per dygn har stor påverkan på kostnaden. Behovet av frekvent och regelbunden glukosmätning för att nå behandlingsmålet eller för att undvika hypoglykemi bör därför ha större betydelse än vilken typ av diabetes personen har vid prioritering av resurser för glukosmätning.

Referenser

- [1] C. Berne, "Diabetes mellitus," in *Läkemedelsboken*, P. Örtqvist, Ed., ed: Läkemedelsverket, 2014.
- [2] N. Diabetesregistret. (NDR) [Online]. Available: www.ndr.nu
- [3] L. Berg, C. Berne, M. Eliasson, M. Jakobsson, and S. Jansson, A. Petersson and F. Nilsson, Eds., Expert conference ed, 2016.
- [4] N. Ekstrom, M. Miftaraj, A. M. Svensson, K. Andersson Sundell, J. Cederholm, B. Zethelius, *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*, vol. 14, pp. 717-26, Aug 2012.
- [5] M. Teleb, M. Popp Switzer, S. Elhanafi, A. Elfar, and Z. T. San Juan, "Glycemic Control and Excess Cardiovascular Mortality in Type 1 Diabetes," *Curr Cardiol Rep*, vol. 18, p. 29, Mar 2016.
- [6] P. Choudhary, M. R. Rickels, P. A. Senior, M. C. Vantghem, P. Maffi, T. W. Kay, *et al.*, "Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia," *Diabetes Care*, vol. 38, pp. 1016-29, Jun 2015.
- [7] B. M. Frier, "Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications," *Nat Rev Endocrinol*, vol. 10, pp. 711-22, Dec 2014.
- [8] "Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration," *Diabetologia*, vol. 50, pp. 1140-7, Jun 2007.
- [9] S. Garg and I. B. Hirsch, "Self-monitoring of blood glucose," *Int J Clin Pract Suppl*, pp. 1-10, Feb 2010.
- [10] A. St John, W. A. Davis, C. P. Price, and T. M. Davis, "The value of self-monitoring of blood glucose: a review of recent evidence," *J Diabetes Complications*, vol. 24, pp. 129-41, Mar-Apr 2010.
- [11] R. Ziegler, B. Heidtmann, D. Hilgard, S. Hofer, J. Rosenbauer, and R. Holl, "Frequency of SMBG correlates with HbA_{1c} and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes," *Pediatr Diabetes*, vol. 12, pp. 11-7, Feb 2011.
- [12] Insulander, Toft, and Höybye. (2012, 20170503). *Expertrådsutlåtanden - Rekommendationer för egenmätning av glukos* [Webbsida]. Available: <http://www.janusinfo.se/Behandling/Expertradsutlatanden/Endokrinologiska-och-metabola-sjukdomar/Rekommendationer-for-egenmatning-av-glukos-vid-diabetes-mellitus/>
- [13] P. Mostrom, E. Ahlen, H. Imberg, P. O. Hansson, and M. Lind, "Adherence of self-monitoring of blood glucose in persons with type 1 diabetes in Sweden," *BMJ Open Diabetes Res Care*, vol. 5, p. e000342, 2017.
- [14] T. Bailey, B. W. Bode, M. P. Christiansen, L. J. Klaff, and S. Alva, "The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System," *Diabetes Technol Ther*, vol. 17, pp. 787-94, Nov 2015.
- [15] D. Rodbard, "Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities," *Diabetes Technol Ther*, vol. 18 Suppl 2, pp. S3-s13, Feb 2016.
- [16] L. Heinemann and G. Freckmann, "CGM Versus FGM; or, Continuous Glucose Monitoring Is Not Flash Glucose Monitoring," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 9, pp. 947-50, Sep 2015.
- [17] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för diabetesvård," ed, 2015, p. 143.
- [18] N. p. f. diabetes, "Vuxna med typ 1-diabetes. Nationellt vårdprogram för behandling med insulinpump, cgm och fgm," S. K. o. Landsting, Ed., ed: Sveriges Kommuner och Landsting, 2017, p. 19.
- [19] J. C. Pickup, S. C. Freeman, and A. J. Sutton, "Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data," *Bmj*, vol. 343, p. d3805, Jul 07 2011.

- [20] J. Bolinder, R. Antuna, P. Geelhoed-Duijvestijn, J. Kröger, and R. Weitgasser, "Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 388, pp. 2254-2263, Nov 2016.
- [21] T. Haak, H. Hanaire, R. Ajjan, N. Hermanns, J. P. Riveline, and G. Rayman, "Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial," *Diabetes Ther*, vol. 8, pp. 55-73, Feb 2017.
- [22] M. Langendam, Y. M. Luijf, L. Hooft, J. H. Devries, A. H. Mudde, and R. J. Scholten, "Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 1, p. Cdo08101, Jan 18 2012.
- [23] A. Pfützner, J. Weissmann, S. Mougiakakou, E. Daskalaki, N. Weis, and R. Ziegler, "Glycemic Variability Is Associated with Frequency of Blood Glucose Testing and Bolus: Post Hoc Analysis Results from the ProAct Study," *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 17, pp. 392-397, 2015.
- [24] H. S. Jung, "Clinical Implications of Glucose Variability: Chronic Complications of Diabetes," *Endocrinol Metab (Seoul)*, vol. 30, pp. 167-74, Jun 2015.
- [25] M. Lind, A. M. Svensson, M. Kosiborod, S. Gudbjornsdottir, A. Pivodic, H. Wedel, *et al.*, "Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes," *N Engl J Med*, vol. 371, pp. 1972-82, Nov 20 2014.
- [26] G. Sartore, N. C. Chilelli, S. Burlina, P. Di Stefano, F. Piarulli, D. Fedele, *et al.*, "The importance of HbA1c and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes: outcome of continuous glucose monitoring (CGM)," *Acta Diabetol*, vol. 49 Suppl 1, pp. S153-60, Dec 2012.
- [27] L. G. Mellbin, L. Ryden, M. C. Riddle, J. Probstfield, J. Rosenstock, R. Diaz, *et al.*, "Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial," *Eur Heart J*, vol. 34, pp. 3137-44, Oct 2013.
- [28] A. R. Dover, R. H. Stimson, N. N. Zammitt, and F. W. Gibb, "Flash Glucose Monitoring Improves Outcomes in a Type 1 Diabetes Clinic," *J Diabetes Sci Technol*, Jul 2016.
- [29] M. Ish-Shalom, J. Wainstein, I. Raz, and O. Mosenzon, "Improvement in Glucose Control in Difficult-to-Control Patients With Diabetes Using a Novel Flash Glucose Monitoring Device," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 10, pp. 1412-1413, Nov 2016.
- [30] J. A. McKnight and F. W. Gibb, "Flash Glucose Monitoring is associated with improved glycaemic control but use is largely limited to more affluent people in a UK diabetes centre," *Diabet Med*, Jan 19 2017.
- [31] E. e. a. Tirelli, "Flash glucose monitoring in noncompliant children and adolescents with type 1 diabetes," presented at the 10th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Paris, 2017.
- [32] B. Bonora, A. Maran, S. Ciciliot, A. Avogaro, and G. P. Fadini, "Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes," *J Endocrinol Invest*, vol. 39, pp. 1391-1399, Dec 2016.
- [33] A. F. Olafsdottir, S. Attvall, U. Sandgren, S. Dahlqvist, A. Pivodic, S. Skrtic, *et al.*, "A Clinical Trial of the Accuracy and Treatment Experience of the Flash Glucose Monitor FreeStyle Libre in Adults with Type 1 Diabetes," *Diabetes Technol Ther*, vol. 19, pp. 164-172, Mar 2017.
- [34] S. K. Garg, "Glucose Monitoring: An Important Tool for Improving Glucose Control and Reducing Hypoglycemia," *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 10, 2008.
- [35] E. Karlsson, "Effekten på HbA1c efter ett års användning av FGM hos patienter med typ 1-diabetes," Medicinska Fakulteten, Universitetssjukhuset i Örebro, C-uppsats2017.
- [36] M. Peyrot, R. R. Rubin, T. Lauritzen, F. J. Snoek, D. R. Matthews, and S. E. Skovlund, "Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study," *Diabet Med*, vol. 22, pp. 1379-85, Oct 2005.
- [37] V. S. Helgeson, E. Honcharuk, D. Becker, O. Escobar, and L. Siminerio, "A focus on blood glucose monitoring: relation to glycemic control and determinants of frequency," *Pediatr Diabetes*, vol. 12, pp. 25-30, Feb 2011.

- [38] A. J. Karter, L. M. Ackerson, J. A. Darbinian, R. B. D'Agostino, Jr., A. Ferrara, J. Liu, *et al.*, "Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry," *Am J Med*, vol. 111, pp. 1-9, Jul 2001.
- [39] A. Pflutzner, J. Weissmann, S. Mougiakakou, E. Daskalaki, N. Weis, and R. Ziegler, "Glycemic Variability Is Associated with Frequency of Blood Glucose Testing and Bolus: Post Hoc Analysis Results from the ProAct Study," *Diabetes Technol Ther*, vol. 17, pp. 392-7, Jun 2015.
- [40] A. Soto Gonzalez, N. Quintela Fernandez, A. Pumar Lopez, R. Darias Garzon, M. Rivas Fernandez, and G. Barbera Comes, "Relationship between metabolic control and self-monitoring of blood glucose in insulin-treated patients with diabetes mellitus," *Endocrinol Nutr*, vol. 62, pp. 233-9, May 2015.
- [41] J. Davidson, "Strategies for improving glycemic control: effective use of glucose monitoring," *Am J Med*, vol. 118, pp. 27s-32s, Sep 2005.
- [42] Golden SH, Brown T, Yeh HC, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, *et al.*, "Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness," *Comparative Effectiveness Review (Prepared by Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10061-I.)*, July 2012 2012.
- [43] B. Floyd, P. Chandra, S. Hall, C. Phillips, E. Alema-Mensah, G. Strayhorn, *et al.*, "Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 6, pp. 1094-102, Sep 01 2012.
- [44] R. A. Vigersky, "The benefits, limitations, and cost-effectiveness of advanced technologies in the management of patients with diabetes mellitus," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 9, pp. 320-30, Mar 2015.
- [45] P. Wojciechowski, P. Rys, A. Lipowska, M. Gaweska, and M. T. Malecki, "Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis," *Pol Arch Med Wewn*, vol. 121, pp. 333-43, Oct 2011.
- [46] A. Szybowska, A. Ramotowska, K. Dzygalo, and D. Golicki, "Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials," *Eur J Endocrinol*, vol. 166, pp. 567-74, Apr 2012.
- [47] K. Benkhadra, F. Alahdab, S. Tamhane, Z. Wang, L. J. Prokop, I. B. Hirsch, *et al.*, "Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a systematic review and individual patient data meta-analysis," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 86, pp. 354-360, Mar 2017.
- [48] M. Lind, W. Polonsky, I. B. Hirsch, T. Heise, J. Bolinder, S. Dahlqvist, *et al.*, "Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial," *Jama*, vol. 317, pp. 379-387, Jan 24 2017.
- [49] J. Anderson, S. Attvall, L. Sternemalm, A. Pivodic, M. Fahlen, R. Hanas, *et al.*, "Effect on glycemic control by short- and long-term use of continuous glucose monitoring in clinical practice," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 5, pp. 1472-9, Nov 01 2011.
- [50] M. Rachmiel, Z. Landau, M. Boaz, K. Mazar Aronovitch, N. Loewenthal, M. Ben-Ami, *et al.*, "The use of continuous glucose monitoring systems in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus in real-life settings: the AWeSoMe Study Group experience," *Acta Diabetol*, vol. 52, pp. 323-9, Apr 2015.
- [51] K. R. Lewis, S. McCrone, P. Deiriggi, and S. Bendre, "Effectiveness of continuous glucose monitoring in children, adolescents, and young adults with poorly controlled type 1 diabetes," *J Spec Pediatr Nurs*, Oct 2016.
- [52] W. V. Tamborlane, R. W. Beck, B. W. Bode, B. Buckingham, H. P. Chase, R. Clemons, *et al.*, "Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes," *N Engl J Med*, vol. 359, pp. 1464-76, Oct 02 2008.
- [53] S. R. Patton and M. A. Clements, "Psychological Reactions Associated With Continuous Glucose Monitoring in Youth," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 10, pp. 656-61, May 2016.

- [54] G. Y. Gandhi, M. Kovalaske, Y. Kudva, K. Walsh, M. B. Elamin, M. Beers, *et al.*, "Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 5, pp. 952-65, Jul 01 2011.
- [55] R. M. Bergenstal and J. R. Gavin, 3rd, "The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference," *Am J Med*, vol. 118, pp. 1s-6s, Sep 2005.
- [56] O. Awoniyi, R. Rehman, and S. Dagogo-Jack, "Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes: Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention," *Current Diabetes Reports*, vol. 13, pp. 669-678, 2013.
- [57] Q. Institute for and C. Efficiency in Health, "IQWiG Executive Summaries of Final Reports," in *Continuous Interstitial Glucose Monitoring (CGM) with Real-Time Measurement Devices in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*, ed Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)
- Copyright (c) 2015 by the Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG). 2015.
- [58] C. A. van Beers, J. H. DeVries, S. J. Kleijer, M. M. Smits, P. H. Geelhoed-Duijvestijn, M. H. Kramer, *et al.*, "Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 4, pp. 893-902, Nov 2016.
- [59] H. Y. Jin, K. A. Lee, and T. S. Park, "The impact of glycemic variability on diabetic peripheral neuropathy," *Endocrine*, vol. 53, pp. 643-8, Sep 2016.
- [60] F. Picconi, M. Parravano, D. Ylli, P. Pasqualetti, S. Coluzzi, I. Giordani, *et al.*, "Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability," *Acta Diabetol*, vol. 54, pp. 489-497, May 2017.
- [61] A. H. El-Laboudi, I. F. Godsland, D. G. Johnston, and N. S. Oliver, "Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring," *Diabetes Technol Ther*, vol. 18, pp. 806-812, Dec 2016.
- [62] A. Tumminia, S. Crimi, L. Sciacca, M. Buscema, L. Frittitta, S. Squatrito, *et al.*, "Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial," *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 31, pp. 61-8, Jan 2015.
- [63] T. Battelino and M. Phillip, "Real-time continuous glucose monitoring in randomized control trials," *Pediatr Endocrinol Rev*, vol. 7 Suppl 3, pp. 401-4, Aug 2010.
- [64] E. Giani, R. Snelgrove, L. K. Volkening, and L. M. Laffel, "Continuous Glucose Monitoring (CGM) Adherence in Youth With Type 1 Diabetes: Associations With Biomedical and Psychosocial Variables," *J Diabetes Sci Technol*, Nov 01 2016.
- [65] J. B. Welsh, B. Kannard, K. Nogueira, F. R. Kaufman, and R. Shah, "Insights from a large observational database of continuous glucose monitoring adoption, insulin pump usage and glycemic control: the CareLink database," *Pediatr Endocrinol Rev*, vol. 7 Suppl 3, pp. 413-6, Aug 2010.
- [66] S. R. Patton, "Adherence to glycemic monitoring in diabetes," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 9, pp. 668-75, May 2015.
- [67] S. R. Patton, K. A. Driscoll, and M. A. Clements, "Adherence to Insulin Pump Behaviors in Young Children With Type 1 Diabetes Mellitus," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 11, pp. 87-91, Jan 2017.
- [68] D. Waller, C. Johnston, L. Molyneaux, L. Brown-Singh, K. Hatherly, L. Smith, *et al.*, "Glycemic control and blood glucose monitoring over time in a sample of young Australians with type 1 diabetes: the role of personality," *Diabetes Care*, vol. 36, pp. 2968-73, Oct 2013.
- [69] L. Ji, Q. Su, B. Feng, Z. Shan, R. Hu, X. Xing, *et al.*, "Structured self-monitoring of blood glucose regimens improve glycemic control in poorly controlled Chinese patients on insulin therapy: Results from COMPASS," *J Diabetes*, vol. 9, pp. 495-501, May 2017.
- [70] M. Schutt, W. Kern, U. Krause, P. Busch, A. Dapp, R. Grziwotz, *et al.*, "Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter

- analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria," *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, vol. 114, pp. 384-8, Jul 2006.
- [71] D. D. Silva and A. A. Bosco, "An educational program for insulin self-adjustment associated with structured self-monitoring of blood glucose significantly improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus after 12 weeks: a randomized, controlled pilot study," *Diabetol Metab Syndr*, vol. 7, p. 2, 2015.
- [72] L. T. Meade, "The use of continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes," *Diabetes Technol Ther*, vol. 14, pp. 190-5, Feb 2012.
- [73] N. M. Ehrhardt, M. Chellappa, M. S. Walker, S. J. Fonda, and R. A. Vigersky, "The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 5, pp. 668-75, May 01 2011.
- [74] R. A. Vigersky, S. J. Fonda, M. Chellappa, M. S. Walker, and N. M. Ehrhardt, "Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 35, pp. 32-8, Jan 2012.
- [75] H. J. Yoo, H. G. An, S. Y. Park, O. H. Ryu, H. Y. Kim, J. A. Seo, *et al.*, "Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes," *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 82, pp. 73-9, Oct 2008.
- [76] A. J. Palmer, S. Roze, W. J. Valentine, M. E. Minshall, V. Foos, F. M. Lurati, *et al.*, "The CORE Diabetes Model: projecting long-term clinical outcomes, costs and costeffectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making," *Current medical research and opinion*, vol. 20, pp. S5-S26, 2004.
- [77] A. J. Palmer, S. Roze, W. J. Valentine, M. E. Minshall, V. Foos, F. M. Lurati, *et al.*, "Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies," *Current Medical Research & Opinion*, vol. 20, 2004.
- [78] K. Eeg-Olofsson, J. Cederholm, P. M. Nilsson, B. Zethelius, A. M. Svensson, S. Gudbjornsdottir, *et al.*, "Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR)," *Diabetes Care*, vol. 33, pp. 1640-6, Jul 2010.
- [79] A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzen, B. Eliasson, A. M. Svensson, M. Miftaraj, *et al.*, "Range of Risk Factor Levels: Control, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus," *Circulation*, vol. 135, pp. 1522-1531, Apr 18 2017.
- [80] C. H. Stahl, M. Lind, A. M. Svensson, S. Gudbjornsdottir, A. Martensson, and A. Rosengren, "Glycaemic control and excess risk of ischaemic and haemorrhagic stroke in patients with type 1 diabetes: a cohort study of 33 453 patients," *J Intern Med*, vol. 281, pp. 261-272, Mar 2017.
- [81] M. Evans, K. Khunti, and M. Mamdani, "Health-related quality of Life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 11, pp. 1-10, 2013.
- [82] J. Lauridsen, J. Lonborg, J. Gungaard, and H. Jensen, "Diminishing marginal disutility of hypoglycaemic events: results from a time trade-off survey in five countries.," *Qual Life Res*, vol. 23, pp. 2645-2651, 2014.
- [83] E. Marrett, L. Radican, M. J. Davies, and Q. Zhang, "Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study," *BMC Res Notes*, vol. 4, pp. 251-258, Jul 2011.
- [84] C. J. Currie, C. L. Morgan, C. D. Poole, P. Sharplin, M. Lammert, and P. McEwan, "Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes," *Curr Med Res Opin*, vol. 22, pp. 1523-34, Aug 2006.
- [85] L. S. Matza, K. D. Stewart, E. D. Davies, R. Hellmund, W. H. Polonsky, and D. Kerr, "Health state utilities associated with glucose monitoring devices," *Value in health*, vol. 20, pp. 507-511, 2017.
- [86] A. Bagust and S. Beale, "Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data," *Health Econ*, vol. 14, pp. 217-30, Mar 2005.

- [87] M. Evans, H. H. Jensen, M. Bogelund, J. Gundgaard, B. Chubb, and K. Khunti, "Flexible insulin dosing improves health-related quality-of-life (HRQoL): a time trade-off survey," *J Med Econ*, vol. 16, pp. 1357-65, Nov 2013.
- [88] K. S. Boye, L. S. Matza, K. N. Walter, K. Van Brunt, A. C. Palsgrove, and A. Tynan, "Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes," *Eur J Health Econ*, vol. 12, pp. 219-30, Jun 2011.
- [89] R. Jensen, K. J. Sommer, F. Søltoft, A. Schmidt, A. T. Nielsen, M. Garg, *et al.*, "PMH36 Time Trade-Off (TTO) Analysis to Elicit Health State Utilities Related to Long Acting Treatments in Schizophrenia," *Value in Health*, vol. 15, p. A340.

Bilaga – livskvalitetsvikter

Complication	Use in Modeling		Comment/Source
	Mean	SE	
<u>Baseline Utility</u>	1,027	0,027	CODE 2
<u>Patient Characteristics</u>			
Age (per 10 Years)	-0,0235	0,001	CODE 2
Female	-0,093	0,009	CODE 2
Duration of DM (per 10 Years)	-0,016	0,001	CODE 2
<u>Macrovascular Complications</u>			
CHF	-0,028	0,010	Assumed from CHD in CODE 2
CVD	-0,057	0,012	CVD
PVD	-0,061	0,015	CODE 2
<u>Microvascular Complications</u>			
Retinopathy: BDR or PDR	0,000	0,000	CODE 2
Blindness (one or both eyes, incl. combinations)	-0,057	0,022	CODE 2
BDR Only	0,000		Included above
PDR (not blind)	0,000		Included above
ME (not blind)	0,000		Included above
PDR And ME (not blind)	0,000		Included above
Blind in One Eye, But Not Both	0,000		Included above
Blind in Both Eyes	0,000		Included above
Microalbuminuria	0,000	0,000	Excl from CODE 2
Gross Proteinuria	-0,048	0,022	CODE 2
ESRD	0,000	0,000	Included in eGFR<15
GFR 30-59	0,000	0,000	Antar symptomfrihet
GFR 15-29	0,000	0,000	Antar symptomfrihet
GFR <15	-0,175	0,028	CODE 2
Symptomatic Neuropathy	-0,084	0,014	CODE 2
Symptomatic Neuropathy & PVD	-0,085	0,018	CODE 2
Diabetic Foot Ulcer	-0,170	0,019	CODE 2
One Lower Extremity Amputation	-0,272	0,029	CODE 2
Two Lower Extremity Amputations	-0,272	0,029	CODE 2
Hypertensive (>140mmHg) or treated hypertension	0,000	0,000	Assumption
<u>Hypoglycemic Events</u>			
NSHE	-0,014		Lauridsen et al. (2014)
SHE 1	-0,018	0,000	Marret 2011
SHE 2	-0,055	0,000	Evans 2013
<u>Other Adverse Events (per episode)</u>			
Ketoacidosis			
<u>Excess Weight</u>			
Per 1 BMI > 25kg/m ²	-0,006	0,001	CODE 2