

Underlag för beslut i landstingen

MiniMed 670G

Hybrid closed loop med möjlighet till algoritmstyrd insulindosering som möjliggör dosering utifrån ett bestämt målvärde för blodglukos.

Datum för expediering av underlag: 2018-10-01

Medicinteknikuppsdraget

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.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka medicintekniska produkter som ska bedömas och 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 Hellquist (medicinsk utredare), Carl Nilsson (analytiker), Mimmi Lövbom (hälsoekonom), Elin Thyr (jurist), och Hanna Kastman (medicinsk utredare).

Kliniska experter: Lars Berg (diabetessjuksköterska vid Diabetesmottagningen på Södra Älvsborgs sjukhus i Borås), Mats Eliasson (överläkare vid Sunderby Sjukhus och adjungerad professor) 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: Medtronic AB

Diarienummer: 3768/2017

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.
- Det finns cirka 50 000 personer med typ 1-diabetes i Sverige, varav cirka 7 000 är barn. Personer med typ 1-diabetes behandlas vanligen med långverkande basinsulin i kombination med kortverkande måltidsinsulin.
- Enligt Socialstyrelsens rekommendationer bör insulinpump, med eller utan kontinuerlig glukosmätning (CGM), erbjudas till personer med typ 1-diabetes som har återkommande hypo- eller hyperglykemi. I Sverige har idag cirka 15 000 personer med typ-1 diabetes en insulinpump, vanligtvis i kombination med CGM (sensor och sändare).
- TLV bedömer att svårighetsgraden för personer med typ 1-diabetes med befintlig och fungerande behandling är medelhög på gruppnivå. TLV bedömer vidare att svårighetsgraden kan variera inom gruppen och att vissa individer kan ha en högre svårighetsgrad på grund av återkommande hypo- och hyperglykemier. När en insulinpump kombineras med en CGM som skickar blodglukosvärden till pumpen, kallas detta system Sensor Augmenterad Pump (SAP). En hybrid closed loop är en SAP som dessutom har möjlighet till algoritmstyrd insulindosering. Det innebär att dosering av insulin sker automatiskt utifrån ett bestämt målvärde för blodglukos.
- MiniMed 640G och MiniMed 670G är båda av typen SAP och det som skiljer dem åt är att MiniMed 670G har en ytterligare funktion med ett automatläge, dvs. att systemet kan bli en hybrid closed loop. Insulindoseringen justeras då automatiskt med hjälp automatläget för att nå målvärdet på 6,7 mmol/l i blodglukos. Minimed 670G har CE-märkning för personer från 7 år.
- I detta underlag utvärderas kostnaderna för ett byte från MiniMed 640G till MiniMed 670G i relation till den potentiella nyttan.
- Eftersom underlaget utvärderar användningen av hybrid closed loop MiniMed 670G jämfört med den sensoraugmenterade pumpen MiniMed 640G, bedömer TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet är MiniMed 640G i kombination med en CGM. Detta eftersom utvärderingen gäller effekten som tillkommer utöver pump och CGM.
- Time-in-range är den tid av dygnet som patientens blodglukos ligger inom ett visst intervall (3,9–10,0 mmol/l). Det finns studier som visar att patienter som tillför insulin med hjälp av MiniMed 670G får en ökad time-in-range, sänkning av HbA1c, minskad tid i hypoglykemi samt eliminering av allvarliga hypoglykemier. TLV bedömer dock att det råder en osäkerhet kring i hur stor utsträckning ökad time-in-range i sig leder till färre långtidskomplikationer, då det enligt rådande kunskapsläge endast är minskad glukosvariation som anses minska risken för långtidskomplikationer. TLV bedömer att det också råder osäkerheter kring den HbA1c-sänkning som företaget antar vid användningen av MiniMed 670G. Dels då studien inte undersöker en svensk population, dels att det råder osäkerheter kring huruvida den uppmätta HbA1c-sänkningen kommer av användningen av MiniMed 670G eller beror på andra faktorer.
- Det finns även studier som visar att användningen av MiniMed 670G leder till en livskvalitetsvinst i form av exempelvis bättre kontroll över sina glukosvärden. TLV bedömer även att det finns en nytta kopplad till MiniMed 670G jämfört med MiniMed 640G, såsom minskad oro för hypoglykemier och färre sjukdomskomplikationer samt ökad flexibilitet och bekvämlighet, företaget har emellertid inte kvantifierat denna livskvalitetsvinst.
- TLV bedömer vidare att det råder osäkerhet kring företagets antagande att antalet hypoglykemier minskar vid insulinbehandling med MiniMed 670G. Detta eftersom ytterst få personer med SAP har återkommande allvarliga hypoglykemier.

- TLV gör bedömningen att det sannolikt finns livskvalitetsvinster i form av minskad antal långtidskomplikationer kopplat till en ökad time-in-range. Emellertid har företaget inte inkommit med underlag där denna vinst kvantifierats, det råder därmed osäkerheter avseende hur stor inverkan den ökade time-in-range som MiniMed 670G har på långtidskomplikationer.
- Företagets grundscenario bygger på en jämförelse av MiniMed 640G med eller utan CGM jämfört med MiniMed 670G tillsammans med CGM.
- TLV:s grundscenario jämför kostnaden och den nytta och livskvalitetsvinst som TLV bedömer sannolikt finns vid byte från MiniMed 640G till MiniMed 670G.
- Kostnaden för MiniMed 670G jämfört med MiniMed 640G är cirka 1 000 kronor högre per patient och år.
- Vid ett antagande om att det skulle råda samma betalningsvilja för uppgradering av MiniMed 640G till MiniMed 670G som för liknande produkter för behandling av diabetes typ 1 så skulle livskvalitetsvinsten behöva uppgå till cirka 0,0025 vunna kvalitetstjusterade levnadsår (QALYs) för att kostnaden ska bedömas vara rimlig.
- Budgetpåverkan utgörs dels av kostnaden för personer som idag har en SAP och som byter till en hybrid closed loop och dels av kostnaden för personer som idag inte har en SAP och som byter till en hybrid closed loop.
- Kostnaden för att byta från MiniMed 640G till MiniMed 670G utgör sannolikt en marginell budgetpåverkan, medan kostnaden för införandet av en hybrid closed loop för en utvidgad patientgrupp har en potentiellt stor inverkan på budgeten i respektive region/landsting.
- TLV bedömer, trots de osäkerheter som finns gällande livskvalitet, att det är sannolikt att kostnaderna för ett byte från MiniMed 640G till MiniMed 670G står i relation till den potentiella nyttan.

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

Innehåll

1	Bakgrund.....	6
2	Medicinskt underlag.....	6
	2.1 Diabetes mellitus	6
	2.2 Hjälpmedel för att monitorera och behandla typ-1 diabetes.....	6
	2.2.1 Egenmätning av glukos.....	6
	2.2.2 Insulintillförsel vid diabetes.....	7
	2.3 MiniMed 640G respektive Minimed 670G	7
	2.4 Effektmått	8
	2.4.1 Time in range och glukosvariation	8
	2.5 Behandling och svårighetsgrad	9
	2.5.1 Behandlingsriktlinjer för användning av insulinpump	9
	2.5.2 Svårighetsgrad.....	9
	2.5.3 Jämförelsealternativ.....	10
	2.6 Klinisk effekt	10
3	Hälsoekonomi	12
	3.1 Effektmått	12
	3.2 TLV:s grundscenario	13
	3.2.1 Antagandet i TLV:s grundscenario	13
	3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario.....	13
	3.3 Budgetpåverkan.....	14
4	Samlad bedömning.....	15
	Referenser	16

1 Bakgrund

TLV har av NT-rådet fått i uppdrag att ur ett hälsoekonomiskt perspektiv utvärdera hybridpumpar¹ vid behandling av diabetes. I detta underlag utvärderar TLV kostnaderna för ett byte från en sensoraugmenterad insulinpump (MiniMed 640G) till hybrid closed loop (MiniMed 670G) för personer med typ 1-diabetes. Det innebär att TLV gör en utvärdering av kostnaderna för ett sådant byte ställt i relation till nyttan av den mjukvara som gör MiniMed 670G till en hybrid closed loop. Ett mer generellt underlag avseende hybridpumpar ur ett perspektiv där en större del av patientpopulationen utvärderas kan komma att göras längre fram.

2 Medicinskt underlag

2.1 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 motverka ökning av blodglukos i samband med födointag. Det finns cirka 50 000 personer med typ 1-diabetes i Sverige varav cirka 7 000 är barn [2, 3].

För att bland annat bedöma risken för komplikationer till följd av diabetessjukdomen kontrollerar patientens behandlare nivån i blodet av ett glukoskänsligt protein, HbA1c. Nivån av HbA1c är korrelerad till medelglukosnivån under de senaste sex till åtta veckorna. HbA1c är även ett *surrogatmått* (en indikator) för risken att drabbas av framför allt småkärlssjukdom men även storkärlssjukdom. Både småkärls- och storkärlssjukdom är långtidskomplikationer till hyperglykemin vid diabetessjukdom [4]. Enheten som används för HbA1c 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 HbA1c som möjligt utan att samtidigt få biverkningar av de blodglukossänkande läkemedlen. *Behandlingsmålet* (det eftersträvade HbA1c-värdet) anpassas efter individuella förutsättningar men vid typ 1-diabetes anses ett värde på <52 mmol/mol vara vägledande [1].

I detta underlag kommer TLV att fokusera på personer med typ 1-diabetes på grund av att användningen av insulinpump hos personer med typ 2-diabetes är mycket låg.

2.2 Hjälpmedel för att monitorera och behandla typ-1 diabetes

2.2.1 Egenmätning av glukos

Det finns vetenskapligt stöd för att egenmätningen av blodglukos har betydelse för att nå behandlingsmålet vid typ 1-diabetes, oavsett vilken metod som används. Egenmätning av glukos hjälper personer med typ 1-diabetes att anpassa insulin doser för att minska risken för hypoglykemi [5]. Det finns också stöd för att antalet dagliga glukosmätningar, oavsett metod,

¹ I detta underlag kommer TLV att referera till hybridpumpar som hybrid closed loop

ökar sannolikheten att nå behandlingsmålet [6-10]. Antalet mättillfällen per dygn som rekommenderas varierar, bland annat beroende på val av behandling, metabol kontroll och ålder. Egenmätningen kan göras med olika metoder, som exempelvis med hjälp av teststickor men även med hjälp av sensorer.

Continuous glucose monitoring (CGM-system)

Glukosnivån kan mätas kontinuerligt med CGM-system där sensorn är fäst i underhuden. De flesta CGM-system består av en sensor och sändare, som vanligtvis är fäst på buken. 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 [11]. De flesta CGM-system kräver även kalibrering dagligen med blodglukosmätning med teststickor. Användning av glukosmätning med hjälp av sensorer har ökat på senare år.

2.2.2 Insulintillförsel vid diabetes

Patienter med typ 1-diabetes behandlas med insulin och behandlingen är livslång. En person med typ 1-diabetes står i regel på en insulinregim med ett långverkande insulin som bas (basinsulin) och ett kortverkande måltidsinsulin (bolusinsulin) för att motverka ökning av blodglukos i samband med födointag. Hos personer som har behov av insulinbehandling sker insulintillförsel vanligen via insulinpenna eller insulinpump.

Insulinpump

En insulinpump är en batteridriven enhet för kontinuerlig tillförsel av insulin. En insulinpump består av en pump som drivs med hjälp av batteri, insulinreservoar (även kallad ampull), slang och kanyl (kallas även gemensamt för infusionsset). Vissa pumpar har också en fjärrkontroll eller handenhet. Insulinreservoaren monteras i pumpen och insulinet förs genom slangen från reservoaren till kanylen på infusionsstället, vanligen i bukens underhudsfett. En majoritet av barn med typ 1-diabetes använder idag insulinpump [2]. Bland barn (0-18 år) har enligt TLV:s experter majoriteten insulinpump i kombination med CGM. Andelen vuxna med typ 1-diabetes som använder insulinpump är lägre, men varierar mellan olika landsting [2]. Andelen personer som tillför insulin med hjälp av pump ökar, framför allt bland personer yngre än 30 år.

Sensoraugmenterad pump (SAP)

När en insulinpump kombineras med en CGM som skickar blodglukosvärden till pumpen, benämns detta system som SAP (Sensor Augumenterad Pump). Dessa pumpar kan avbryta insulintillförseln när glukosnivåerna når en programmerad nivå (low glucose suspend), alternativt predikteras sjunka under en programmerad nivå inom 30 minuter (predicted low glucose suspend), för att sedan automatiskt återuppta insulintillförseln när blodglukosnivån har kommit över lägsta nivån.

Hybrid closed loop

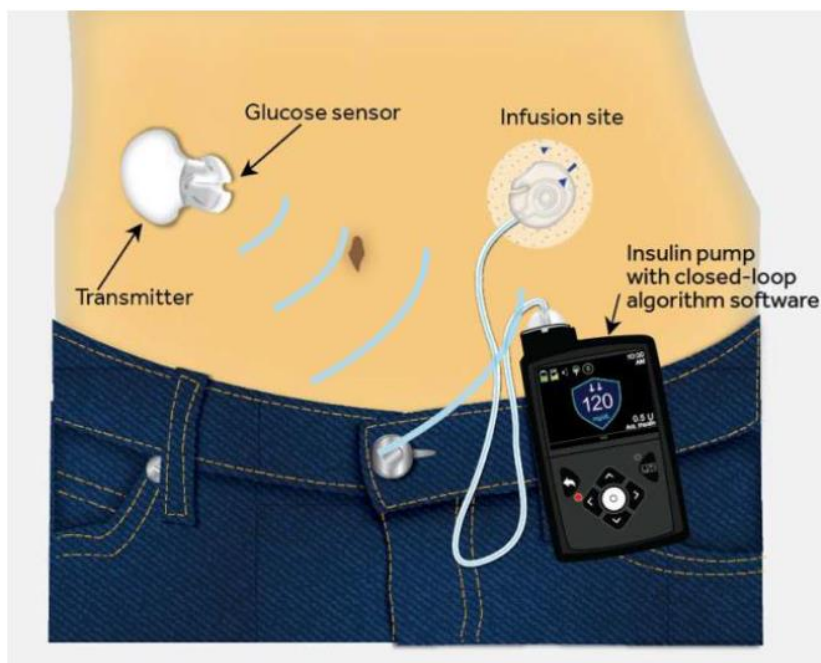
Pumpar av typen hybrid closed loop (se Figur 1) är en form av sensoraugmenterad pump. Skillnaden är att dessa pumpar utöver low glucose suspend och predicted low glucose suspend även har ett automatläge. Detta automatläge kontrollerar med hjälp av en algoritm automatiskt insulindoseringen för att reglera blodglukosnivåerna utifrån ett förprogrammerat målvärde.

2.3 MiniMed 640G respektive Minimed 670G

MiniMed 640G är en insulinpump som är avsedd för kontinuerlig subkutan tillförsel av snabbverkande insulin. MiniMed 670G är en ny uppdaterad version av MiniMed 640G och båda dessa insulinpumpar kan kombineras med CGM och då fungera som en SAP.

Skillnaden mellan de två systemen är att MiniMed 670G har en ytterligare funktion där ett automatläge kan användas (Se 2.2.2). Justeringen av insulindosering med hjälp av automatläget bygger på en mjukvara där pumpen är programmerad att nå målvärdet på 6,7

mmol/l i blodglukos, vilket sker automatiskt genom att insulin upp- eller nedregleras utefter behov. Målvärdet kan vid behov temporärt justeras upp till 8,3 mmol/l exempelvis vid träning. Minimed 640G kan, till skillnad från MiniMed 670G systemet, enbart stänga av tillförseln av insulin om blodglukos når ett programmerat lägsta gränsvärde. Minimed 670G har CE-märkning för personer från 7 år.



Figur 1 Översiktsbild av systemet closed loop

2.4 Effektmått

2.4.1 Time in range och glukosvariation

Time-in-range är den tid av dygnet som patientens blodglukos ligger inom ett visst intervall. Enligt internationell konsensus refererar time-in-range till den tid blodglukoset befinner sig i intervallet 3,9–10,0 mmol/l (ibland används även 3,9–7,8 mmol/l blodglukos) hos personen med diabetes [12]. I dialog med TLV:s experter har det framkommit att behandlingen i Sverige siktar mot ett snävare intervall (i synnerhet för barn), time-in-target och därför används ofta intervallen 4,0–7,8 eller 4,0–8,0 mmol/l blodglukos. Ytterligare ett mått som är nära kopplat till time-in-range är glukosvariation som refererar till fluktationen i blodglukos. Ökad time-in-range kan antas leda till lägre glukosvariation då blodglukosnivåerna varierar inom ett snävare intervall.

TLV:s anlitate experters bedömning av rådande kunskapsläge är att en minskad glukosvariation anses minska risken för långtidskomplikationer. Studier visar att patienter med likartade HbA1c-värden, men med högre glukosvariabilitet, antas ha en större risk för hjärt- kärlsjukdom samt mikrovaskulära komplikationer. Enligt TLV:s anlitate experter saknas det studier som visar på att det finns ett orsakssamband mellan en ökad time-in-range och färre komplikationer, utöver vad en sänkning i HbA1c ger. TLV bedömer att det är osannolikt att en långtidsstudie kommer genomföras där en del av patienterna inte ges möjlighet till behandling som ger upphov till en optimerad glykemisk kontroll, på grund av de etiska svårigheterna som finns med att genomföra sådana typer av studier.

2.4.2 Hypoglykemi

Det finns vetenskapligt stöd för egenmätningens betydelse för att förhindra eller behandla hypoglykemi [13-16]. Det vetenskapliga stödet för att CGM-system har ytterligare positiv effekt på förekomst av hypoglykemi bedömer TLV 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 [16]. 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 [17, 18]. För de personer som har utvecklat hypoglykemisk omedvetenhet finns dock randomiserade kliniska studier som har visat att glukosmätning med CGM-system minskar antalet allvarliga hypoglykemiska episoder [16, 19].

2.4.3 Livskvalitet

Diabetes kan behandlas på flera olika sätt och med en rad olika medicintekniska produkter. TLV har tidigare bedömt att vissa medicintekniska produkter också ger en personupplevd nytta (såsom minskad oro för hypoglykemier och färre sjukdomskomplikationer samt ökad flexibilitet och bekvämlighet) som bör vägas in i bedömningen av produkten².

2.5 Behandling och svårighetsgrad

2.5.1 Behandlingsriktlinjer för användning av insulinpump

Socialstyrelsen har i nationella riktlinjer för diabetesvård utfärdat rekommendationer om åtgärder vid diabetes hos vuxna (2017) [20]. I rekommendationerna anger Socialstyrelsen att hälso- och sjukvården bör erbjuda insulinpump till personer med typ 1-diabetes som har återkommande hypo- eller hyperglykemi (prioritet 4).

Enligt Socialstyrelsens rekommendationer kan hälso- och sjukvården i undantagsfall erbjuda insulinpump som ensam åtgärd, eller kombinerad med kontinuerlig glukosmätning, till personer med typ 1-diabetes utan återkommande hypo- eller hyperglykemi (prioritet 9).

I linje med Socialstyrelsens behandlingsriktlinjer är det personer med högt HbA1c och hög variabilitet av glukosvärden som utgör majoriteten av de vuxna personer som tillför insulin med hjälp insulinpump.

2.5.2 Svårighetsgrad

TLV har i tidigare beslut bedömt att svårighetsgraden vid typ 1-diabetes på gruppnivå är medelhög och gör denna bedömning även i detta underlag.

TLV har, mot bakgrund av att den aktuella utredningen avser en patientgrupp där insulin tillförs med hjälp av insulinpump utifrån ett målvärde, även identifierat undergrupper i den totala diabetespopulationen vars kliniska bild kan motivera en högre prioritet enligt behovs- och solidaritetsprincipen vid fördelning av resurser för hybrid closed loop. De undergrupper som bedöms vara lämpliga för prioritering är sådana som har ett större behov av frekvent glukosmätning och behov av insulintillförsel med hjälp av en insulinpump. Dessa undergrupper 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. De har också ett behov av att kunna ta mindre insulindoser.

Bland personer med typ 1-diabetes finns det personer som utvecklat så kallad *hypoglykemisk omedvetenhet* (20–40 procent av personerna) [13]. Kroppen har då inte längre någon

² TLV dnr 2831/2017

förmåga att känna symtomen på en annalkande hypoglykemi vilket i kombination med insulinbehandling kan innebära 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-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 att nå behandlingsmålet genom en intensifierad insulinregim utan att drabbas av fler hypoglykemier [20].

Behov av insulinbehandling med hjälp av pump samt behov av frekvent glukosmätning är relevant vid prioritering av patientgrupp för hybrid closed loop.

Barn och 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 hybrid closed loop än övriga personer med diabetes.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för personer med diabetes som har en befintlig och fungerande insulinbehandling är medelhög på gruppnivå. TLV bedömer vidare att det finns en variation inom gruppen och att vissa individer kan ha en högre svårighetsgrad på grund av återkommande hypo- och hyperglykemier.

2.5.3 Jämförelsealternativ

Företaget framför att relevanta jämförelsealternativ till insulintillförsel med MiniMed 670G är insulintillförsel med hjälp av MiniMed 640G insulinpump med eller utan en CGM.

TLV anser att det finns ett behov av att jämföra hybrid closed loop med andra typer av behandling än insulintillförsel med hjälp av en SAP. Detta eftersom det finns flera olika typer av system för insulintillförsel och glukosmätning som kan användas vid insulinbehandlad diabetes, exempelvis insulintillförsel med hjälp av insulinpenna eller glukosmätning med hjälp av teststickor.

I detta underlag har TLV därför valt att jämföra med det system som är mest likt MiniMed 670G, vilket är MiniMed 640G med CGM.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet är MiniMed 640G i kombination med CGM.

2.6 Klinisk effekt

2.6.1 Time in range, tid i hypoglykemi och HbA1c

Enligt TLV:s anlitade experter är det ytterst få personer med SAP som har återkommande allvarliga hypoglykemier så som kramp och/eller medvetslöshet.

Det är visat att hyperglykemi ökar risken för långtidskomplikationer [22]. Med ökad time-in-range finns det skäl att anta att tiden i hyperglykemi minskar. Det finns studier som visar att patienter som tillför insulin med hjälp av en MiniMed 670G får en ökad time-in-range, minskad tid i hypoglykemi samt eliminering av allvarliga hypoglykemier [23-25]. Exempelvis i studien av Garg et al. [25] jämfördes insulinbehandling med insulinpump, med eller utan CGM, med MiniMed 670G. Tiden inom time-in-range ökade signifikant ($p < 0,001$) från 60,4 procent till 67,2 procent hos tonåringar. Hos vuxna var motsvarande ökning från 68,8

procent till 73,8 procent signifikant ($p < 0.001$). I studien sågs även en sänkning av HbA1c från 7,7 procent (70 mmol/mol) till 7,1 procent (63 mmol/mol [$p < 0.001$]) hos tonåringar och från 7,3 procent (65 mmol/mol) till 6,8 procent (60 mmol/mol [$p < 0.001$]) hos vuxna. De HbA1c-värden som uppnåddes i studien av Garg et al. [25] ligger över behandlingsmålet (HbA1c-värde < 52 mmol/mol) i Sverige och på en nivå där personer med typ 1-diabetes har två gånger högre dödlighet i kardiovaskulära eller andra orsaker jämfört med matchade kontroller [22]. Den studerade populationen (USA och Israel), som selekterats för att representera personer med otillräcklig metabol kontroll vid typ 1-diabetes, förefaller inte motsvara någon representativ del av den insulinbehandlade typ 1-populationen i Sverige.

För att utvärdera om det blir en förbättring av time-in-range (3,9–10,0 mmol/l) vid en uppgradering till MiniMed 670G har en studie genomförts med Real World Data på 1 514 personer med MiniMed 640G och 1 514 personer med MiniMed 670G [26]. I studien jämförs två patientgrupper som har system som integrerar insulinpump med CGM. Tiden som personerna var inom det önskade intervallet ökade signifikant med 670G (63 procent till 72 procent, $p < 0,001$). Det vill säga att personerna får en förbättring i time-in-range utöver den som en CGM tillför. Tiden som personerna var i hypoglykemi (i studien definierat som blodglukos < 3 mmol/l) minskade signifikant (35 procent till 25 procent, $p < 0,001$).

2.6.2 Livskvalitet

Studier av patientrapporterade utfallsmått har visat att personer som insulinbehandlas med MiniMed 670G anser att de har bättre kontroll över sin diabetes [27], bättre kontroll över sina glukosvärden, färre episoder av lågt glukosvärde och att de litar på hybrid closed loop och dess automatiserade funktion att hjälpa dem hantera sina glukosvärden [28]. Det är 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:s bedömning: TLV bedömer att det finns studier som visar att personer med typ 1-diabetes, som byter från sensoragerad insulinpump (MiniMed 640G) till hybrid closed loop insulinpump (MiniMed 670G), får en längre tid inom intervallet time-in-range samt en minskad tid i hypoglykemi. TLV bedömer vidare att det råder osäkerhet kring företagets antagande att antalet hypoglykemier minskar vid insulinbehandling med MiniMed 670G. Detta eftersom ytterst få personer med SAP har återkommande allvarliga hypoglykemier. TLV bedömer dock att det råder en osäkerhet kring i hur stor utsträckning ökad time-in-range i sig leder till färre långtidskomplikationer då det enligt rådande kunskapsläge endast är minskad glukosvariation som anses minska risken för långtidskomplikationer. TLV bedömer att det råder osäkerheter kring den HbA1c sänkning som företaget antar vid användningen av MiniMed 670G. Dels då studien inte undersöker en svensk population och dels att det råder osäkerheter kring huruvida den uppmätta HbA1c-sänkningen kommer av användningen av MiniMed 670G eller andra faktorer.

TLV bedömer att användningen av MiniMed 670G kan medföra en livskvalitetsvinst såsom minskad oro för hypoglykemier och färre sjukdomskomplikationer samt ökad flexibilitet och bekvämlighet.

3 Hälsoekonomi

Företagets grundscenariobygger på en jämförelse av MiniMed 640G utan CGM jämfört med MiniMed 670G tillsammans med CGM. Syftet med detta underlag är att värdera kostnaderna ställt i relation till nyttan av mjukvaran som gör att MiniMed 670G blir en hybrid closed loop. Det vill säga den mjukvara som gör det möjligt för insulinpumpen att både öka men också bromsa insulindoseringen utifrån uppmätta blodglukosvärden. Av den anledningen utvärderar TLV i detta underlag inte skillnaden mellan att använda en insulinpump utan CGM, jämfört med en insulinpump med CGM. Mot den bakgrunden presenteras företagets grundscenariointe i detta underlag. I stället presenteras endast TLV:s grundscenari.

3.1 Effektmått

För att skatta framtida risker av diabetesrelaterade komplikationer kan exempelvis time-in-range, antal hypoglykemier och allvarlighetsgraden av dessa, användas för att mäta effekt vid olika typer av interventioner som avser diabetes, ett exempel på sådan intervention är användning av automatläget i MiniMed 670G.

TLV:s hälsoekonomiska bedömning bygger på antagandet om minskat antal långtidskomplikationer av ökad time-in-range och en personupplevd nytta som är kopplad till användning av MiniMed 670G jämfört med MiniMed 640G.

Time in range

Det saknas studier som kunnat kvantifiera nyttan av time-in-range, därmed saknas förutsättningar att göra en hälsoekonomisk bedömning av effekten av en ökad time-in-range.

Hypoglykemi

TLV bedömer att det råder osäkerheter kring företagets påstående att antalet hypoglykemier minskar vid insulinbehandling med MiniMed 670G jämfört med jämförelsealternativet MiniMed 640G.

HbA1c

TLV bedömer att det råder osäkerheter kring den HbA1c sänkning som företaget antar vid användningen av MiniMed 670G.

Ytterligare livskvalitetsvinster

Företaget har inkommit med underlag som visar att det finns en personupplevd nytta kopplad till användningen av MiniMed 670G jämfört med MiniMed 640G. Denna livskvalitet består i huvudsak av en ökad trygghetskänsla och att MiniMed 670G underlättar insulinbehandling. Denna livskvalitet har dock inte kvantifierats. Även TLV:s anlitade kliniska expert anser att det finns en livskvalitetsvinst kopplad till användningen av den här typen av system.

TLV:s bedömning: TLV gör bedömningen att det finns livskvalitetsvinster med ökad time-in-range, emellertid har företaget inte inkommit med underlag där denna vinst kvantifierats, det råder därmed osäkerheter i hur stor effekten av ökad time-in-range är. Emellertid har företaget inte inkommit med underlag där denna vinst kvantifierats, det råder därmed osäkerheter avseende hur stor inverkan den ökade time-in-range som MiniMed 670G har på på långtidskomplikationer. TLV bedömer även att det finns en nytta kopplad till MiniMed 670G jämfört med MiniMed 640G, såsom minskad oro för hypoglykemier och färre sjukdomskomplikationer samt ökad flexibilitet och bekvämlighet, företaget har emellertid inte kvantifierat denna livskvalitetsvinst.

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Antagandet i TLV:s grundscenario

TLV grundscenario består av en kostnadsminimeringsanalys, detta på grund av att det saknas konkreta livskvalitetsvinster kopplade till effekten.

Personer med diabetes som tillför insulin med hjälp av en hybrid closed loop, kan uppleva en nytta med ett sådant system, såsom minskad oro för hypoglykemier och färre sjukdomskomplikationer samt ökad flexibilitet och bekvämlighet. Denna effekt är emellertid svårkvantifierad. Enligt TLV:s bedömning finns det en liten med inte obetydlig nytta förenat med insulintillförsel med hjälp av MiniMed 670G jämfört med MiniMed 640G.

TLV gör bedömningen att det utifrån rådande evidensläge, sannolikt finns en klinisk effekt kopplad till ökad time-in-range. TLV kommer däremot inte att anta ett värde för denna livskvalitet utan effekten kommer diskuteras i relation till kostnaden som tillkommer för MiniMed 670G jämfört med MiniMed 640G.

3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenario baseras på kostnaderna som företaget presenterat i sitt underlag och återges i Tabell 1 nedan. Av tabellen framgår att kostnaden för de olika systemen är lika, med undantag för pumpen, där MiniMed 670G kostar 4 000 kronor mer än jämförelsealternativet MiniMed 640G. Pumpen har en garantitid på fyra år och därmed blir den ökade årliga kostnaden för MiniMed 670G jämfört med MiniMed 640G 1 000 kronor per patient och år.

Detta innebär att livskvalitetsvinsten behöver uppgå till cirka 0,0025 för att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ska ligga i nivå med liknande produkter inom diabetesområdet.³ under antagandet att samma betalningsvilja finns för uppgraderingen till MiniMed 670G som för liknande produkter inom typ 1-diabetes.

Tabell 1 Kostnadsminimeringsanalys för MiniMed 670G jämfört med MiniMed 640G

	Pris per styck (kronor) MiniMed 640G	Pris per styck (kronor) MiniMed 670G	Antal per år	Differens (kronor) under en fyraårsperiod
Pump	30 525,00	34 553,50	0,25	4 028,5
Infusionsset	122,00	122,00	122	0
Reservoar	34,00	34,00	122	0
Sernsor 7 dagar (Enlite 3)	449,60	449,60	52	0
Serter	548,24	548,24	0,5	0
Batteri 3/år	18,83	18,83	3	0
Sändare, 12 månaders bruk (Minilink)	5 400,00	5 400,00	1	0
Lansetter, 7.11/dag	0,24	0,24	1 589	0
Teststickor, 7.11/dag	2,34	2,34	1 589	0
Totalt				4 028,5

³ TLV dnr 2831/2017

TLV:s bedömning: Den ökade kostnaden per patient och år är 1 000 kronor och TLV bedömer att denna kostnad är låg i förhållande till den antagna nyttan av MiniMed 670G jämfört med MiniMed 640G. TLV bedömer att denna kostnad är förhållandevis låg, då kostnaderna för komplikationer vid typ 1-diabetes är höga, då det innefattar exempelvis kostnader för dialys och hjärt- och kärlhändelser.

TLV bedömer, trots de osäkerheter som finns gällande livskvalitet, att det är sannolikt att kostnaderna för ett byte från MiniMed 640G till MiniMed 670G står i relation till den potentiella nyttan.

3.3 Budgetpåverkan

Det finns enligt NDR idag 15 000 insulinpumpsanvändare i Sverige [2]. Detta skulle innebära att budgetpåverkan för att uppgradera MiniMed 640G till MiniMed 670G ligger någonstans mellan 0 och 15 miljoner kronor årligen, givet att alla pumpanvändare har MiniMed 640G. I de fall som en person byter från någon annan pump till MiniMed 670G så skulle kostnaden för detta byte både kunna innebära en ökad eller minskad kostnad, beroende på från vilken pump och system bytet görs.

Budgetpåverkan utgörs dels av kostnaden för personer som idag har en SAP och som byter till en hybrid closed loop och dels av kostnaden för personer som idag inte har en SAP och som byter till en hybrid closed loop.

Kostnaden för en sensoraugmenterad pump antas av företaget uppgå till cirka 61 000 kronor per patient och år. Under antagandet att detta gäller samtliga sensoraugmenterade pumpar och att samtliga pumpanvändare står på denna typ av behandling så är den nuvarande kostnaden för insulinbehandlad diabetes med hjälp av sensoraugmenterad insulinpump 915 miljoner kronor.

Enligt NDR har 50 000 personer typ 1 diabetes i Sverige idag [2]. Kostnaden för att behandla denna grupp med sensoraugmenterade pumpar skulle uppgå till cirka tre miljarder kronor. Det sannolika är därmed att kostnaden för att uppgradera MiniMed 640G till MiniMed 670G utgör en marginell budgetpåverkan, medan kostnaden för införandet av hybridpumpar förväntas ha en betydligt större inverkan på budgeterna i respektive region/landsting. Det är därför viktigt att ha i åtanke att det inte är den initiala övergången från MiniMed 640G till MiniMed 670G som driver kostnaderna, utan utökningen av populationen som behandlas med hjälp av sensoraugmenterade insulinpumpar.

4 Samlad bedömning

Sammantaget bedömer TLV att svårighetsgraden för personer med typ 1-diabetes med befintlig och fungerande behandling är medelhög på gruppnivå. TLV bedömer vidare att det finns en variation inom gruppen och att vissa individer kan ha en högre svårighetsgrad på grund av återkommande hypo- och hyperglykemier.

TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet till MiniMed 670G med CGM är MiniMed 640G i kombination med CGM.

TLV bedömer att det finns studier som visar att personer med typ 1-diabetes, som byter från sensoragumenterad insulinpump (MiniMed 640G) till hybrid closed loop insulinpump (MiniMed 670G), får en längre tid inom intervallet time-in-range samt en minskad tid i hypoglykemi. TLV bedömer vidare att det råder osäkerhet kring företagets antagande att antalet hypoglykemier minskar vid insulinbehandling med MiniMed 670G. Detta eftersom ytterst få personer med SAP har återkommande allvarliga hypoglykemier. TLV bedömer dock att det råder en osäkerhet kring i hur stor utsträckning ökad time-in-range i sig leder till färre långtidskomplikationer då det enligt rådande kunskapsläge endast är minskad glukosvariation som anses minska risken för långtidskomplikationer. TLV bedömer att det råder osäkerheter kring den HbA_{1c} sänkning som företaget antar vid användningen av MiniMed 670G. Dels då studien inte undersöker en svensk population och dels att det råder osäkerheter kring huruvida den uppmätta HbA_{1c}-sänkningen kommer av användningen av MiniMed 670G eller andra faktorer.

TLV gör bedömningen att det finns livskvalitetsvinster med ökad time-in-range, emellertid har företaget inte inkommit med underlag där denna vinst kvantifierats, det råder därmed osäkerheter avseende hur stor inverkan den ökade time-in-range som MiniMed 670G har på på långtidskomplikationer. TLV bedömer att det finns en nytta kopplad till MiniMed 670G jämfört med MiniMed 640G, såsom minskad oro för hypoglykemier och färre sjukdomskomplikationer samt ökad flexibilitet och bekvämlighet, företaget har emellertid inte kvantifierat denna livskvalitetsvinst.

Den ökade kostnaden per patient och år är 1 000 kronor och TLV bedömer att denna kostnad är låg i förhållande till den antagna nyttan av MiniMed 670G jämfört med MiniMed 640G. TLV bedömer att denna kostnad är förhållandevis låg, då kostnaderna för komplikationer vid typ 1-diabetes är höga, då det innefattar exempelvis kostnader för dialys och hjärt- och kärlhändelser.

Vid ett antagande om att det skulle råda samma betalningsvilja för uppgradering av MiniMed 640G till MiniMed 670G som för liknande produkter för behandling av diabetes typ 1 så skulle livskvalitetsvinsten behöva uppgå till cirka 0,0025 vunna kvalitetstjusterade levnadsår (QALYs) för att kostnaden ska bedömas vara rimlig.

TLV bedömer, trots de osäkerheter som finns gällande livskvalitet, att det är sannolikt att kostnaderna för ett byte från MiniMed 640G till MiniMed 670G står i relation till den potentiella nyttan.

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] 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.
- [5] S. Garg and I. B. Hirsch, "Self-monitoring of blood glucose," *Int J Clin Pract Suppl*, pp. 1-10, Feb 2010.
- [6] R. Ziegler, B. Heidtmann, D. Hilgard, S. Hofer, J. Rosenbauer, and R. Holl, "Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes," *Pediatr Diabetes*, vol. 12, pp. 11-7, Feb 2011.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] A. Pfutzner, J. Weissmann, S. Mougikakou, 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.
- [9] 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.
- [10] J. Davidson, "Strategies for improving glycemic control: effective use of glucose monitoring," *Am J Med*, vol. 118, pp. 27s-32s, Sep 2005.
- [11] 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.
- [12] T. Danne, R. Nimri, T. Battelino, R.M. Bergenstal, K.L. Close, *et al.*, "International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring," *Diabetes Care*, vol 40, pp. 1631-1640, Dec 2017.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.

- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för diabetesvård," ed, 2017, p. 34.
- [21] 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.
- [22] M. Lind, A.M. Svensson, M. Kosiborod, *et al.*, "Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes," *N Engl J Med*, vol. 371, pp. 1972-1982, 2014.
- [23] A. Sharifi, M. De Bock, *et al.*, "Glycemia, treatment satisfaction, cognition, and sleep quality in adults and adolescents with type 1 diabetes when using a closed-loop system overnight versus sensor-augmented pump with low-glucose suspend function: a randomized crossover study", *Diabetes Technol Ther.*, vol. 18, pp. 772-783, 2016.
- [24] R. Bergenstal, T. Cordero, *et al.*, "Exploratory analysis for selected patients with dawn phenomenon during the MiniMed™670g hybrid closed-loop pivotal trial", *Diabetes Technol Ther.*, vol 18, pp. 772-783, 2016.
- [25] S. Garg, S. Weinzimer, W. Tamborlane, *et al.*, "Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes", *Diabetes Technol Ther.*, vol 19, pp. 155-163, 2017.
- [26] Data on file: 10781056DOC: Performance Comparison Between 640G and 670G
- [27] S. Gopalakrishnan, C. Fogel, *et al.*, "The MiniMed™ 670G Hybrid Closed-Loop (HCL) System and Patient-reported Outcomes Concerning Quality of Life Measures". *ADA 2018b*, abstract 963-P
- [28] S. Gopalakrishnan, J. Mueckler, *et al.*, "Real-world assessment of former mdi Patients' experience on the Medtronic Minimed 670g hybrid closed-loop system". *Diabetes Technology & Therapeutics.*, vol 20, 2018.