

Kostnader og leveårsgevinster ved medikamentell primærforebygging av hjertekarsykdom

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 34-2008

Helseøkonomisk evaluering



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Hjerte- og karsykdom har i lang tid vært den vanligste dødsårsaken i Norge og de fleste vest-lige land. Det finnes diverse medikamentgrupper som effektivt utsetter og forebygger hjerte- og karsykdom. I denne rapporten viser vi resultater fra analyser av kostnadseffektiviteten av disse medikamentene.

Metode: Basert på en modell av det kliniske forløpet fra frisk til død av hjerte- og karsykdom har vi analysert hvilke medikamenter som er kostnadseffektive. Medikamentene er sammenlignet både med ingen behandling og med hverandre. Analysene ble utført separat for ulike grupper etter kjønn, alder og risiko for hjerte- og karsykdom. Det ble også gjort såkalt probabilistisk sensitivetsanalyse. Rapporten presenterer i tillegg en systematisk oversikt over andre helseøkonomiske evalueringer av forebyggende tiltak mot hjerte- og karsykdom. **Resultat:** Analysene viste at kalsiumantagonister, tiazider, betablokkere, acetylsalisylsyre og statiner var kostnadsbesparende sammenlignet med ingen behandling for alle undersøkte grupper av kvinner og menn i alderen 40-69. Kombinasjonsbehandling med flere antihypertensiva er også kostnadseffektiv, og

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavsplass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-237-4 ISSN 1890-1298

nr 34-2008

 kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) her er kalsiumantagonister og tiazider best. Dersom pasienten trenger et tredje blodtrykksmedikament i tillegg til de to nevnte, var ACE-hemmere det mest kostnadseffektive alternativet. Sensitivitetsanalysene viste at det er liten usikkerhet ved konklusjonen at blodtrykksmedikamenter er kostnadseffektive, men det var relativt stor usikkerhet med hensyn til valg av medikament. Den systematiske oversikten over tidligere økonomiske analyser viste at det var stort sprik mellom tidligere analyser av forebyggende tiltak mot hjerte- og kar-sykdommer. **Konklusjon:** Analysene viste at statiner, blodtrykkssenkende medikamenter og acetylsalicylsyre alle er kostnadseffektive i de aktuelle pasientgrupper i alderen 40-69 år. Det er imidlertid viktig å merke seg at resultatene, særlig når det gjelder valg av blodtrykksmedisin, er usikker - i likhet med klinisk praksis.

Tittel	Kostnader og leveårsgevinster ved medikamentell primærforebygging av hjertekarsykdom
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Torbjørn Wisløff, <i>forsker</i> (prosjektleder) Ole Frithjof Norheim, <i>professor</i> Sigrun Halvorsen, <i>overlege dr.med.</i> Randi M. Selmer, <i>seniorforsker dr.philos.</i> Ivar Sønbo Kristiansen, <i>professor</i>
ISBN	978-82-8121-237-4
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 34 – 2008
Prosjektnr	206
Rapporttype	Helsøkonomisk evaluering
Antall sider	62 (92 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Sosial- og Helsedirektoratet
Sitering	Wisløff T, Nordheim OF, Halvorsen S, Selmer RM, Kristiansen IS. Kostnader og leveårsgevinster ved medikamentell primærforebygging av hjertekarsykdom. Rapport Nr 34-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, desember 2008

1-side oppsummering

Bakgrunn

Hjerte- og karsykdom har i lang tid vært den vanligste dødsårsaken i Norge og de fleste vestlige land. Det finnes diverse medikamentgrupper som effektivt utsetter og forebygger hjerte- og karsykdom. I denne rapporten viser vi resultater fra analyser av kostnadseffektiviteten av disse medikamentene.

Metode

Basert på en modell av det kliniske forløpet fra frisk til død av hjerte- og karsykdom har vi analysert hvilke medikamenter som er kostnadseffektive. Medikamentene er sammenlignet både med ingen behandling og med hverandre. Analysene ble utført separat for ulike grupper etter kjønn, alder og risiko for hjerte- og karsykdom. Det ble også gjort såkalt probabilitisk sensitivitetsanalyse. Rapporten presenterer i tillegg en systematisk oversikt over andre helseøkonomiske evalueringer av forebyggende tiltak mot hjerte- og karsykdom.

Resultat

Analysene viste at kalsiumantagonister, tiazider, betablokkere, acetylsalisylsyre og statiner var kostnadsbesparende sammenlignet med ingen behandling for alle undersøkte grupper av kvinner og menn i alderen 40-69. Kombinasjonsbehandling med flere antihypertensiva er også kostnadseffektiv, og her er kalsiumantagonister og tiazider best. Dersom pasienten trenger et tredje blodtrykksmedikament i tillegg til de to nevnte, var ACE-hemmere det mest kostnadseffektive alternativet. Sensitivitetsanalysene viste at det er liten usikkerhet ved konklusjonen at blodtrykksmedikamenter er kostnadseffektive, men det var relativt stor usikkerhet med hensyn til valg av medikament. Den systematiske oversikten over tidligere økonomiske analyser viste at det var stort sprik mellom tidligere analyser av forebyggende tiltak mot hjerte- og karsykdommer.

Diskusjon

Analysene viste at statiner, blodtrykkssenkende medikamenter og acetylsalicylsyre alle er kostnadseffektive i de aktuelle pasientgrupper i alderen 40-69 år. Det er imidlertid viktig å merke seg at resultatene, særlig når det gjelder valg av blodtrykksmedisin, er usikker - i likhet med klinisk praksis.

Sammendrag

BAKGRUNN

Hjerte- og karsykdom er og har i lang tid vært den vanligste dødsårsaken i Norge og de fleste vestlige land. Kolesterol senkende legemidler (statiner), blodtrykk senkende legemidler (kalsiumblokkere, tiazider, betablokkere, ACE-hemmere og angiotensinreceptorblokkere) og acetylsalisylsyre (ASA, aspirin) kan forsinke sykdomsutviklingen og utsette eller endog hindre sykdommens kliniske manifestasjoner. Hvorvidt samfunnet skal finansiere slike legemidler avhenger blant annet av hvor kostnadseffektive legemidlene er. Etter hvert som legemidlene mister sine patenter, blir de billigere og dermed mer kostnadseffektive. Hensikten med denne undersøkelsen er å analysere kostnader og leveårsgevinster ved de nevnte typer legemidler.

METODE

Vi utviklet en simuleringsmodell (Markovmodell) på grunnlag av data om sannsynlighet for hjertekarhendelser og behandling kostnader i Norge. Modellen beregner leveårsgevinster ved ulike typer medikamenter og livstidskostnader knyttet til hjerte- og karsykdom. Effekt av medikamentene ble basert på en systematisk oversikt utført ved Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.

Vi gjorde separate analyser for menn og kvinner i aldersgruppene 40-49, 50-59 og 60-69. For førstnevnte gruppe, ble det gjort analyser for de med 1 % og 2 % tiårs risiko for død av hjerte- og karsykdommer, mens for de to andre aldersgruppene ble analysene utført for de med 5 % og 10 % risiko. Det ble gjort probabilistisk sensitivitetsanalyse på utvalgte analyser for å gi et innblikk i usikkerheten i analysene.

Kostnadseffektivitet er i analysene definert som kostnad per vunnet leveår under kroner 500 000 per vunnet leveår. Kostnadsbesparende er definert som kostnad per vunnet leveår under kroner 0 per vunnet leveår, altså om intervensjoner som gir flere leveår og mindre kostnader.

Vi søkte også systematisk i publisert litteratur etter andre studier av kostnadseffektivitet av forebyggende intervensjoner mot hjerte- og karsykdom. Utvalgte artikler ble gjennomgått og vurdert basert på standard kriterier utviklet av Kunnskapssenteret.

RESULTAT

Analysene viste at kalsiumantagonister, tiazider, betablokkere, acetylsalisylsyre og statiner var kostnadsbesparende sammenlignet med ingen behandling for alle undersøkte grupper av kvinner og menn i alderen 40-69. Leveårsgevinsten ved bruk av ett medikament sammenlignet med ingen behandling varierte mellom 3 og 17 måneder.

Analysene for kombinasjonsbehandling viste at kalsiumantagonister og tiazider er den mest kostnadseffektive behandlingen med to medikamenter, mens kombinasjonen av kalsiumantagonister, tiazider og ACE-hemmere var den mest kostnadseffektive kombinasjonen av tre medikamenter.

Sensitivitetsanalysene viste at det var relativt stor usikkerhet rundt hvilke medikamenter som var mest kostnadseffektive, mens det var mindre usikkerhet rundt hvorvidt medikament var kostnadseffektivt sammenlignet med ingen behandling.

Den systematiske oversikten over tidligere studier av kostnadseffektivitet viste at det var stort sprik mellom tidligere analyser av forebyggende tiltak mot hjerte- og karsykdommer. Det er publisert langte flere analyser av kostnadseffektivitet ved bruk av statiner enn de øvrige medikamentgrupper. Ingen av analysene på statiner hadde imidlertid med nye og sterkt reduserte priser basert på at disse har begynt å miste patentet.

DISKUSJON

Analysene viste at statiner, blodtrykkssenkende medikamenter og ASA alle er kostnadseffektive i alle aktuelle pasientgrupper i alderen 40-69 år. Det er imidlertid viktig å merke seg at modellen, i likhet med klinisk praksis, bygger på en rekke usikre forutsetninger. Hvorvidt friske mennesker skal behandles med medikamenter bør vurderes ikke bare på basis av kostnadseffektivitet, men også etikk og pasientpreferanser.

Key messages

Health economic evaluation of primary prevention strategies against cardiovascular disease

Background

Cardiovascular disease (CVD) has for decades been the most common cause of death in Norway and most other Western countries. Several groups of drugs have shown in clinical trials to prevent CVD. In this report, we have evaluated the cost-effectiveness of these drugs.

Methods

Based on a model of the progression of CVD from healthy to death, we explored which drugs that might be cost-effective. Analyses were conducted both compared to no treatment and between different drugs. Analyses were conducted on different risk levels and in different age groups for both men and women. We also performed probabilistic sensitivity analyses. Our analyses were accompanied by a systematic review of other economic evaluations of preventive strategies against CVD.

Results

Calcium channel blockers, thiazides, beta blockers, aspirin and statins were all cost-effective compared to no treatment for all groups of men and women in age groups between 40 and 69. The life year gains for each of the drugs varied between 3 and 17 months. Calcium channel blockers and thiazides were the most cost-effective combination of two antihypertensive drugs. In the base case analyses, the combination of calcium channel blockers, thiazides and ACE-inhibitors was the most cost-effective combination of three drugs. The sensitivity analyses indicate considerable uncertainty related to the question of which was the most cost-effective of the antihypertensive drugs. Whether treatment was cost-effective compared to no treatment was concerned with less uncertainty. Our systematic review of other economic evaluations showed considerable discrepancies between analyses of prevention strategies against CVD.

Discussion

The results of this study indicate that statins, several antihypertensives and aspirin are cost-effective in all analysed groups between 40 and 69 years old. It is worthwhile noting, however, that the model is built on numerous assumptions, and this introduces considerable uncertainty with respect to optimal choice of therapies.

Executive summary

Health economic evaluation of primary prevention strategies against cardiovascular disease

BACKGROUND

Cardiovascular disease (CVD) has for decades been the most common cause of death in Norway and most other Western countries. Cholesterol-lowering drugs (*e.g.* statins), antihypertensives (calcium channel blockers (CCB's), thiazides, beta blockers, ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs)) and acetyl-salicylic acid (ASA, aspirin) may inhibit or slow the disease progression and postpone or even prevent clinical events and conditions that may result from CVD. Whether societies are willing to pay for these drugs depend, among other things, on how cost-effective they are. When drugs lose their patent, they become cheaper and hence also more cost-effective. The objective of this study was to analyse costs and life year gains from using the mentioned drugs for primary prevention of CVD.

METHODS

We developed a decision analytic model (Markov model) based on Norwegian incidence data and treatment costs. Effectiveness of the drugs was based on a systematic review conducted by the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. The model calculates life year gains with different drugs and life time costs related to CVD.

We did separate analyses for men and women in age groups 40-49, 50-59 and 60-69. For the first group, we conducted analyses for those with 1% and 2% ten-year risk of CVD related death, while for the other two age groups, we analysed 5% and 10% risk. We also performed probabilistic sensitivity analyses on selected analyses to get an impression on the uncertainty surrounding our analyses.

Cost-effectiveness is in our analyses defined as incremental cost below NOK 500,000 per life year gained. Cost-saving is when incremental costs are negative and life year gained is positive.

We also conducted a systematic search for literature on cost-effectiveness of prevention strategies against CVD. Articles were chosen and evaluated based on a standard checklist developed by the Norwegian Knowledge Centre for the health services.

RESULTS

Calcium channel blockers, thiazides, beta blockers, aspirin and statins were all cost-effective compared to no treatment for all groups of men and women in age groups between 40 and 69. The life year gains for each of the drugs varied between 3 and 17 months.

Calcium channel blockers and thiazides were the most cost-effective combination of two antihypertensive drugs. In the base case analyses, the combination of calcium channel blockers, thiazides and ACE-inhibitors was the most cost-effective combination of three drugs.

The sensitivity analyses indicate considerable uncertainty related to the question of which was the most cost-effective of the antihypertensive drugs. Whether treatment was cost-effective compared to no treatment was concerned with less uncertainty.

Our systematic review of other economic evaluations showed considerable discrepancies between analyses of prevention strategies against CVD. There seem to have been conducted several analyses on statins, compared to other groups of medications. None of the analyses on statins are however based on updated prices after loss of patent.

DISCUSSION

The results of this study indicate that statins, several antihypertensives and aspirin are cost-effective in all analysed groups between 40 and 69 years old. It is worthwhile noting, however, that the model is built on numerous assumptions, and this introduces considerable uncertainty with respect to optimal choice of therapies. Also, there may be disagreement about whether large proportions of healthy individuals should take drugs for the primary prevention of CVD, even though the drugs are cost-effective.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
PB 7004 St. Olavs plass
N-0130 Oslo, Norway
Telephone: +47 23 25 50 00
E-mail: post@kunnskapssenteret.no
Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

INNHold	8
FORORD	10
PROBLEMSTILLING	11
INNLEDNING	12
METODE	13
Økonomisk evaluering	13
Systematisk oversikt av helseøkonomiske evalueringer	15
Helseøkonomisk evaluering basert på egen modell	16
RESULTAT – SYSTEMATISK OVERSIKT	22
Om søk og ekskluderte studier	22
Kolesterolsenkende medikamenter	23
Blodtrykksmedikamenter	27
livsstilsintervensjoner	28
andre behandlinger og Kombinasjoner av behandlinger	28
RESULTAT - ØKONOMISK EVALUERING BASERT PÅ EGEN MODELL	32
Blodtrykksenkende medikamenter	32
Antitrombotiske medikamenter	39
Kolesterolsenkende medikamenter	40
effekten av Kombinasjonsbehandling i ulike alders- og risikogrupper	41
Sensitivitetsanalyser	42
DISKUSJON	48
Systematisk oversikt av helseøkonomiske evalueringer	48
Helseøkonomisk evaluering basert på egen modell	49
KONKLUSJON	53
Behov for videre forskning	53
REFERANSER	55

VEDLEGG	63
1 Ekskluderte studier	63
2 Critical review of economic evaluations	64
3 Forkortelser	65
4 Litteratursøk	65
5 Skjemaer for inklusjon	73
6 Sannsynlighetsfordelinger	87

Forord

På oppdrag fra tidligere Sosial- og helsedirektoratet (nå: Helsedirektoratet), Avdeling for retningslinjer og prioritering, har Kunnskapssenteret gjennomført evaluering av medikamentell primærforebygging av hjertekarsykdom. Evalueringen består av to delprosjekter: systematisk oversikt over effektene og en økonomisk evaluering av enkelte av de aktuelle medikamenter. Denne rapporten beskriver det andre av de to delprosjekter. Begge delprosjekter er gjennomført i samarbeid med grupper av eksterne eksperter.

Følgende personer har utført arbeidet med den økonomiske evalueringen:

Forsker Torbjørn Wisløff, Kunnskapssenteret

Professor Ole Frithjof Norheim, Inst. for samf.med.fag, Universitetet i Bergen

Seniorforsker dr.philos. Randi M. Selmer, Folkehelseinstituttet

Overlege Sigrun Halvorsen, Ullevål Universitetssykehus

Professor Ivar Sønbo Kristiansen, Institutt for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo

Eksterne fagfeller har vært Bjarne Robberstad (Universitetet i Bergen) og Jan Abel Olsen (Universitetet i Tromsø). Interne fagfeller har vært Atle Fretheim og Espen Movik.

Gro Jamtvedt
Avd.direktør

Marianne Klemp Gjertsen
Forskningsleder

Torbjørn Wisløff
Forsker, delprosjektleder

Problemstilling

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk 2005 i oppgave å utarbeide en medisinsk metodevurdering i forbindelse med Sosial- og helsedirektoratets (SHDir) arbeid med utvikling av kliniske retningslinjer for primærforbyggende tiltak mot hjerte-karsykdommer. Som en del av denne metodevurderingen har Kunnskapssenteret utarbeidet en helseøkonomisk evaluering. Mandatet fra Sosial- og helsedirektoratet var som følger:

- Den helseøkonomiske evalueringen bør inneholde en oppsummering av kunnskapsgrunnlaget vedrørende kostnad-effektforhold ved medikamentell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer.
- Videre bør det gjennomføres en selvstendig kostnad-effektanalyse av tiltak rettet mot pasienter med ulik risiko og tilpasset norske kostnader. Sentrale spørsmål som ønskes belyst er følgende¹:

Hva er kostnad-effektforholdet for medikamentelle tiltak for pasient med moderat og høy risiko for hjerte- og karsykdom?

Mandatet innebærer med andre ord analyser av kostnadseffektivitet for ulike behandlinger, men ikke deres budsjettmessige konsekvenser.

¹ SHDir ønsket opprinnelig beregninger for pasientgrupper med 10 %, 20 % og 30 % 10-årsrisiko for kardiovaskulære hendelser. Man har senere bestemt seg for å beregne 10-årsrisikoen ut fra en norsk variant av SCORE-ligningene som estimerer 10-års risiko for kardiovaskulær død. Av denne grunn, og ut fra faggruppen sine spesifikke behov, er alle beregninger i denne rapport gjort for grupper med 1,0 % 2 %, 5 % og 10 % 10-års risiko for kardiovaskulær død.

Innledning

Hjerte- og karsykdom er årsak til ca 40 % av alle dødsfall i Norge. Åreforkalkning (aterosklerose) i hjertets og hjernens pulsårer er en hovedårsak til hjerte- og karsykdom. Aterosklerose er en sykdomsprosess med mange årsaker, og blodproppdannelse (trombose) er ofte til stede ved akutte hjerte- og karhendelser som hjerteinfarkt eller hjerneslag. Det er identifisert en lang rekke faktorer (såkalte risikofaktorer) som er statistisk assosiert med aterosklerose, men slike risikofaktorer er ikke nødvendigvis årsak til sykdom. Blant risikofaktorer regnes blant annet alder, kjønn, røyking, blodtrykk og lipidnivå (kolesterolnivå). Man antar imidlertid at så vel høyt blodtrykk som hyperlipidemi er direkte årsaker til aterosklerose. Aterosklerose kan sannsynligvis forebygges eller forsinkes ved endring av livsstil (diett, mosjon, røykestopp) eller medikamenter, og slike intervensjoner virker bl.a. gjennom reduksjon av vekt, blodtrykk eller lipidnivå.

Primærforebygging innebærer at intervensjonen startes før personen har utviklet symptomer på hjerte- og karsykdom. Her kan blodtrykkssenkende og kolesterolsenkende medikamenter samt antitrombotika være aktuelle. Det er rimelig å anta at jo tidligere man starter intervensjoner, jo større kan effekten bli. På den annen side har en relativt stor andel av den voksne norske befolkning høyt blodtrykk eller høye lipidnivåer bedømt etter internasjonale retningslinjer for forebygging (1-3). Primærforebygging reiser således både etiske og økonomiske spørsmål. Målsettingen med dette prosjektet har vært å analysere om primærforebygging av hjerte- og karsykdommer har kostnader som står i et rimelig forhold til effektene.

Med bakgrunn i mandatet, ble arbeidet delt i to. Den første delen er en systematisk oversikt over effektstudier som omhandler primærforebygging mot hjerte-karsykdommer (4). Den andre delen er en systematisk oversikt over kostnad-effektanalyser og en helseøkonomisk evaluering basert på en egenutviklet modelltilpasset norske forhold, og dette arbeidet presenteres i denne rapporten.

Metode

ØKONOMISK EVALUERING

Kunnskapssenterets håndbok gir en kortfattet innføring i økonomisk evaluering (5). I en økonomisk evaluering blir kostnader og effekter av alternative medisinske tiltak (legemidler, virkemidler, program) sammenlignet. Hensikten med en økonomisk analyse er å beregne merkostnader og mer-effekter (både medisinske og andre) av ett helsetiltak i forhold til et annet, slik at ressurser kan settes inn der de gir størst mulig helsegevinst innenfor budsjettet. For prioriteringsformål ønsker vi å beregne hvor mye større eller mindre effekten av ett helsetiltak er sammenlignet med et annet, hvor mye mer eller mindre det ene tiltaket koster i forhold til det andre, og vanligvis også merkostnaden per enhet av det valgte helsemålet (se tabell 1).

Tabell 1 Endring i kostnad og effekt når eksisterende helsetiltak erstattes med nytt

	Helseeffekten, IE	
Kostnaden, IC	Mindre	Større
Lavere	A. Beregn kostnad-effektbrøk	B. Velg det nye tiltaket (nytt tiltak er dominerende strategi)
Høyere	C. Behold det gamle tiltaket (gammelt tiltak er dominerende strategi)	D. Beregn kostnad-effektbrøk

Valget er enkelt i situasjon B og C. I de to andre tilfellene (A og D) er det ikke umiddelbart klart om det nye tiltaket bør foretrekkes: I situasjon A er både kostnader og effekt lavere enn for eksisterende tiltak, mens i D er begge høyere. Situasjon D er den mest vanlige i økonomiske evalueringer av legemidler. For slike situasjoner beregner vi forholdet mellom kostnader og effekter (kostnad-effektforholdet, IC/IE). Dette uttrykker hvor mye ekstra et tiltak koster for å oppnå én ekstra effektenhet (et vunnet, ev. kvalitetsjustert, leveår) sammenlignet med et annet tiltak.

Hvis effektmålet er klinisk effekt alene og måten å måle denne på er lik for de to helsetiltakene, er kostnad-effektanalyse (*cost-effectiveness analysis*, CEA) tilstrekkelig. I denne type

analyse beregner man kostnad per klinisk effekt enhet, f.eks. vunnet leveår eller unngåtte hendelser (f.eks. hjerteinfarkt).

Hvis effekten av helsetiltaket i form av livskvalitet er målt og verdsatt, og dennes varighet også er beregnet (hvor lenge en hendelse er utsatt, eller hvor mange vunne leveår), kan effekten uttrykkes i form av såkalte kvalitetsjusterte leveår (Quality Adjusted Life Years - QALYs). QALYs fanger altså opp effekter på både livskvalitet og leveår. Når effekten så sammenholdes mot kostnader, benevnes analysene gjerne som *cost-utility analysis*, CUA.

Kostnadsberegninger i cost-utilityanalyser gjøres på samme måte som i cost-effectiveness-analyser. Når analysen blir gjort ut fra et samfunnsøkonomisk perspektiv tas det hensyn til to ulike typer kostnader:

- Kostnader for helsesektoren
- Produksjonstap og andre eventuelle kostnader utenfor helsesektoren

Kostnadene for helsesektoren skal alltid tas med i en helseøkonomisk analyse, og utgjør grunnlaget for helsesystemperspektivet. Ideelt sett ønsker man imidlertid å fange opp alle typer kostnader og alle helseeffekter også for andre aktører inkludert pasienter og andre offentlige sektorer enn helsevesenet – med andre ord et samfunnsøkonomisk perspektiv. Når perspektivet for analysen er samfunnsøkonomisk, ønsker vi i prinsippet å trekke inn alle kostnader for samfunnet.

Et viktig element ved tolkning av helseøkonomiske analyser er hvor mye samfunnet er villig til å betale for helsegevinster (grense for betalingsvillighet, eng; Willingness-to-pay (WTP)). Internasjonalt brukes mer eller mindre offisielle grenser i vurderinger av hvorvidt noe er kostnadseffektivt. Eksempelvis arbeider National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i England ut fra et prinsipp om at intervensjoner som koster under GBP 20 000 per QALY (NOK 200 000) er ”kostnadseffektive”, mens intervensjoner som koster over 30 000GBP/QALY (NOK 300 000) ikke er det (6). Intervensjoner som kommer mellom dette blir da en vurderingssak. Tilsvarende grenser i USA har vært foreslått i området \$50 000- \$100 000 per QALY, som i norske kroner blir mellom 250 000 og 500 000. I Norge har forskjellige verdier vært foreslått, men det gjenstår å se om helsemyndighetene adopterer noen av disse grensene. I 2002 foreslo Ivar S. Kristiansen (7) en grense på NOK 350 000 QALY basert på WHO (verdens helseorganisasjon) sine anbefalinger om å basere seg på BNP (brutto nasjonalprodukt) per innbygger². Dette utgjør nå om lag NOK 412 000 (4). I 2005 ble det av Finansdepartementet foreslått å basere seg på tall fra ”Europakommisjonen” som innebærer NOK425 000 per godt leveår (8, 9). I 2007 foreslo Sosial- og helsedirektoratet en grense på 500 000 kroner, men denne grensa gjaldt primært såkalte ”sektorovergripende tiltak”, ikke rene helsetiltak (10). Basert på disse forskjellige foreslåtte grensene for ”betalingsvillighet” har vi i denne rapporten valgt å basere oss på 500 000 kroner per vunnet leveår som et utgangspunkt.

På grunnlag av en slik grense for kostnadseffektivitet kan man på tvers av sykdommer prioritere tiltak. Tiltak som har en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IC/IE) under grensa regnes som kostnadseffektive. Med dette mener vi da at merkostnadene (IC) står i et rimelig

² Det er vel meir presist å seie at det er Kommisjonen for Makroøkonomi og Helse som foreslo dette (CMH).

forhold til mereffektene (IE). I noen tilfeller vil både kostnadene være lavere og effektene høyere ved et tiltak sammenlignet med et annet. I slike tilfeller snakker man om at et tiltak er kostnadsbesparende, eller at det er en dominant strategi sammenlignet med en annen. Denne måten å prioritere på har inntil nylig vært gjeldende innen helseøkonomiske evalueringer, og vi vil derfor presentere deler av resultatene på denne måten. Et problem ved å benytte kostnad-effektforholdet i prioritering er at tolkningen av forholdet er avhengig av fortegnet for teller og nevner i brøken. Derfor er det blitt stadig mer vanlig å uttrykke resultatene i form av netto nytte (net benefit). Dette gjøres ved å ta grensen for kostnadseffektivitet med i regnestykket (11). Prioriteringsspørsmålet er da hvorvidt netto nytte av tiltaket er positiv gitt grensa for kostnadseffektivitet. Hvis man har flere mulige strategier, er den mest kostnadseffektive strategien den med høyest netto nytte.

I økonomiske evalueringer kan netto nytte måles både i penger og i helseeffekt. Vi bruker i denne rapporten sistnevnte, da penger som målestokk på nytte kan oppfattes negativt i sammenheng med helsetjenester. Enten man uttrykker netto nytte som penger eller helse blir svaret på hva som er god prioritering den samme. Netto helsenytt er definert som $NHB = E - C/\lambda$, der E er helseeffekt, C er kostnader og λ er grensa for kostnadseffektivitet (12).³ Ved enkel regning kan man vise at økt netto helsenytt (INHB) kan uttrykkes som forskjellen mellom netto helsenytt ved ett tiltak (NHB_1), sammenlignet med et annet tiltak (NHB_2). Dette er ikke tilfelle for den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (ICER), hvilket gjør sammenligninger av flere tiltak enklere når man bruker netto helsenytt.

SYSTEMATISK OVERSIKT AV HELSEØKONOMISKE EVALUERINGER

For å få en oversikt over hva som er publisert av økonomiske evalueringer innen primærforebygging av hjerte- karsykdom, utførte vi en kunnskapsoppsummering og presenterte resultatene som en systematisk oversikt. Med systematisk oversikt, mener vi her å søke systematisk gjennom databaser for å finne mulig relevant litteratur. Deretter skal denne litteraturen gjennomgås systematisk etter forhåndsbestemte kriterier. For å redusere mulighetene for feilvurderinger er det viktig at denne type gjennomgang gjøres av to forskjellige personer uavhengig av hverandre. Hvis det oppstår uenigheter, må en tredjeperson kobles inn hvis de to ikke klarer å løse disse seg imellom. Alle studier som oppfyller inklusjonskriteriene gjengis så i rapporten, og resultatene oppsummeres på en hensiktsmessig måte – kvantitativt eller kvalitativt.

Søk etter helseøkonomiske evalueringer

Det ble søkt etter helseøkonomisk litteratur i databasene HEED, Medline, Embase, DARE, NHS EED og HTA. Detaljert søkestrategi finnes i vedlegg 3.

Artiklene ble inkludert basert på følgende kriterier:

Populasjon: Personer uten etablert hjerte-karsykdom men med forhøyet absolutt risiko
Intervensjon: Medikamentelle intervensjoner og andre tiltak mot hjerte-karsykdom

³ Fordi C har benevninga kroner og λ har benevninga kroner helseenhet, blir benevninga til C/λ ; kroner/(kroner/helseenhet) som igjen blir bare helseenhet. Altså uttrykkes $E - C/\lambda$ i helseenhet (her: vunne leveår).

Effekt mål: Vunne leveår, kvalitetsjusterte leveår (QALYs) eller uførhetsjusterte leveår (disability-adjusted life-years, DALYs)

Metode: Kostnad-effektstudier (cost-effectiveness og cost-utility)

Eksklusjonskriterier

- Sekundærforebygging
- Effekt mål som ikke fanger opp tidsaspektet (kostnad per unngått hendelse)
- Sammendrag (abstracts)
- Sekundærpublikasjoner
- Ingen helseutfall (cost-of-illness)
- Oversiktsartikler (reviews)

En kortfattet oversikt over ekskluderte studier er i vedlegg 1. Inkluderte artikler ble vurdert med Kunnskapssenterets egenutviklede sjekkliste for helseøkonomisk litteratur (se vedlegg 2). Sjekklista er også å finne i Kunnskapssenterets håndbok (5). Sjekklista ble brukt blant annet til å finne ut hvor relevante studiene er for den problemstillingen vi er satt til å analysere, og til å finne eventuelle svakheter ved studiene.

HELSEØKONOMISK EVALUERING BASERT PÅ EGEN MODELL

Den helseøkonomiske evalueringa er basert på en modell utviklet ved Kunnskapssenteret og Universitetet i Oslo i samarbeid med forskere fra Ullevål Universitetssykehus og Folkehelseinstituttet. Modellen er bygd opp som et beslutningstre med to grener (to strategier); én for den aktuelle intervensjon som skal analyseres (for eksempel et nytt medikament) og én for den intervensjon man ønsker å sammenligne med (for eksempel den mest brukte behandling). Hver gren på treet har en Markovmodell som simulerer forløpet fra frisk til kardiovaskulær sykdom og død. Modellen kan i utgangspunktet følge en hvilken som helst gruppe personer som er 30 år eller eldre frem til død eller til individene fyller 100 år. Individene løper risiko for å få følgende primære kardiovaskulære hendelser; angina pectoris, akutt hjerteinfarkt (AMI), hjerneslag og død. Disse hendelsene kan igjen føre til følgende tilstander: hjertesvikt, asymptomatisk hjertesykdom⁴, slagsekevele og død. En gitt gruppe personer følges i den ene grenen av beslutningstreet, og en annen tilsvarende gruppe (d.v.s. med samme risikonivå) følges i den andre grenen. For hver gruppe som følges i simuleringsmodellen beregnes forventet (gjennomsnittlig) levealder og gjennomsnittlige livstidskostnader for behandling av kardiovaskulær sykdom. Ved å simulere én gruppe som får en intervensjon (for eksempel blodtrykksbehandling) og en annen som ikke får det, kan man beregne leveårsgevinst og merkostnader ved intervensjonen. Derved kan man beregne merkostnad per vunnet leveår og vurdere intervensjonens kostnadseffektivitet. Modellen benytter en sykluslengde på ett år, og er beskrevet i detalj i en rapport fra Kunnskapssenteret (13).

Modellen var i utgangspunktet konstruert med hjertesvikt både som en primær hendelse (d.v.s. at hjertekarsykdommen har hjertesvikt som den første manifestasjon) og som en sekundær hendelse som konsekvens/forverring av andre kardiovaskulære hendelser og tilstander. Klinisk erfaring tyder på at de fleste tilfellene av hjertesvikt forekommer sekundært til

⁴ Asymptomatisk hjertesykdom er i modellen definert som en tilstand for de som har opplevd en kardiovaskulær hendelse, men ikke har større plager (som slagsekevele og hjertesvikt)

andre former for hjertesykdom. Insidenstallene vi fikk fra HKS-registeret tydet imidlertid på det motsatte. I mangel på pålitelige data valgte vi å ta primær hjertesvikt ut av modellen. Vi har imidlertid gjort sensitivitetsanalyser hvor hjertesvikt også er med som en primær hendelse.

Analysene har tatt et helsetjenesteperspektiv, hvilket betyr at bare helsetjenestens kostnader inklusive hva pasientene betaler i egenandeler er inkludert. I tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for økonomisk evaluering av legemidler er legemiddelkostnadene fratrukket merverdiavgift. Insidens for førstegangs infarkt og død før sykehus er i modellen er hentet fra HKS-registeret i Helse Vest (14). Insidens for angina og slag er henta fra de norske befolkningsundersøkelsene HUNT (15) og Innherred (16). Sannsynlighet for å dø etter hendelser er basert på internasjonale registre, mens dødsfall i kardiovaskulære tilstander er basert hovedsakelig på data fra randomiserte kliniske forsøk. Total død av hjerte-karsykdom er justert i forhold til norske tall Statistisk sentralbyrå (SSB) tall for årsaksspesifikk dødelighet. Risiko for død av andre årsaker er hentet fra Statistisk Sentralbyrå. Sannsynligheter for kardiovaskulære hendelser etter den primære hendelsen, er basert på internasjonale registre og noen RCT-er der registerdata har vært vanskelig å finne.

Målsettingen med de analyser som beskrives her, var å beregne kostnader og leveårsgevinster ved medikamentell primærforebygging med blodtrykksmedikamenter, kolesterolsenkende medikamenter og antitrombotika. Det henvises i så måte til Kunnskapscenterets rapport (4) med oppsummering av litteraturen på dette området. Studien gjelder individer som er uten kjent hjerte- og karsykdom, men som har økt risiko for slik sykdom. Kostnad per vunnet leveår (kostnadseffektiviteten) blir beregnet for grupper med forskjellig 10-års risiko for fatale kardiovaskulær hendelser. Over hele perioden som modelleres, tar modellen med kostnadene som påløper i forbindelse med både medikamentell behandling og behandling for hjerte-karsykdommer.

Data for effekt av intervensjonene er hentet fra Kunnskapscenterets rapport om effekt av primærforebyggende intervensjoner mot hjerte-karsykdommer (4). Effekt av et medikament sammenlignet med placebo har vi i tabell 2 for denne rapporten splittet opp i sammenligninger for hvert medikament. Effektdataene for direkte sammenligning mellom forskjellige medikament er hentet direkte fra nevnte rapport og gjengitt i tabell 3. Effektene er lagt inn i modellen som relativ risiko som antas å være konstant over tid og vedvarende gjennom hele behandlingsperioden (til man dør, eller får hjerte-karsykdom (som behandles med flere medikamenter)). Dette er en antagelse som vi vet lite sikkert om, da dette ikke har vært studert inngående i de randomiserte studiene. Vi har derfor også utført en senarioanalyse der vi ser på kun 5 år effekt av behandlinga.

De forskjellige medikamentgruppene som er analysert er statiner, acetylsalisylsyre (ASA), tiazider/diuretika, betablokkere, kalsiumantagonister (CCB), angiotensin-reseptorblokkere (ARB) og ACE-hemmere.

Tabell 2 Relativ risiko (RR) for kardiovaskulære hendelser ved bruk av medikament i stedet for placebo

Hendelse	RR (95 % Konfidensintervall)				
	Tiazid	Statin	Betablokker	CCB	ASA

Total dødelighet	0,81 (0,62-1,06)	0,93 (0,86-0,99)	1,00 (0,89-1,14)	0,83 (0,68-1,02)	0,94 (0,87-1,00)
Hjerneslag	0,56 (0,45-0,69)	0,83 (0,76-0,99)	0,76 (0,62-0,94)	0,53 (0,41-0,68)	0,96 (0,81-1,13)
Hjerteinfarkt	0,86 (0,73-1,01)	0,77 (0,72-0,82)	-	-	0,78 (0,62-0,97)
Ustabil angina pectoris	0,85 (0,30-2,45)	0,85 (0,78-0,92)	-	-	0,82 (0,58-1,17)
Koronar hjertesykdom*	-	-	0,94 (0,80-1,10)	0,77 (0,55-1,09)	

*I modellen antar vi at effekt på koronar hjertesykdom gjelder for hjerteinfarkt og angina.

I tillegg til disse meta-analysene mot placebo, inneholder den nevnte rapporten en god del meta-analyser på sammenligninger mellom medikamenter. Av disse valgte vi å kjøre analyser på sammenligningene i tabell 3.

Tabell 3 Relativ risiko for kardiovaskulære hendelser ved sammenligninger av medikament vs medikament

Sammenlikninger	Studier	Deltakere	Effekt mål	Effektstørrelse
Diuretikum vs. beta-blokker				
Mortalitet	3	17452	RR (random), 95 % KI	0,97 [0,80 til 1,18]
Hjerteinfarkt	3	17452	RR (random), 95 % KI	0,88 [0,62 til 1,24]
Slag	3	17452	RR (random), 95 % KI	0,79 [0,45 til 1,37]
Angina	0	0	RR (random), 95 % KI	-
ACE-hemmer vs. CCB				
Mortalitet	2	16080	RR (random), 95 % KI	1,03 [0,96 til 1,11]
Hjerteinfarkt	2	16080	RR (random), 95 % KI	0,96 [0,85 til 1,08]
Slag	2	16080	RR (random), 95 % KI	1,04 [0,92 til 1,19]
Angina	1	11679	RR (random), 95 % KI	1,05 [0,95 til 1,15]
Diuretikum vs. CCB				
Mortalitet	3	32506	RR (random), 95 % KI	0,99 [0,88 til 1,11]
Hjerteinfarkt	3	32506	RR (random), 95 % KI	0,99 [0,93 til 1,05]
Slag	3	32506	RR (random), 95 % KI	1,06 [0,95 til 1,19]
Angina	2	30624	RR (random), 95 % KI	1,10 [0,81 til 1,49]
Diuretikum vs. ACE-hemmer				
Mortalitet	3	22670	RR (random), 95 % KI	1,04 [0,96 til 1,12]
Hjerteinfarkt	2	21813	RR (random), 95 % KI	1,02 [0,93 til 1,12]
Slag	3	22670	RR (random), 95 % KI	0,98 [0,86 til 1,12]
Angina	1	15730	RR (random), 95 % KI	0,95 [0,87 til 1,04]
ARB vs. beta-blokker				
Mortalitet	1	9193	RR (random), 95 % KI	0,89 [0,78 til 1,01]
Hjerteinfarkt	1	9193	RR (random), 95 % KI	1,05 [0,86 til 1,28]
Slag	1	9193	RR (random), 95 % KI	0,75 [0,63 til 0,88]
Angina	1	9193	RR (random), 95 % KI	1,13 [0,90 til 1,41]
ARB vs. CCB				
Mortalitet	2	19948	RR (random), 95 % KI	0,99 [0,86 til 1,14]
Hjerteinfarkt	2	19948	RR (random), 95 % KI	1,09 [0,84 til 1,42]

Slag	2	19948	RR (random), 95 % KI	1,16 [1,00 til 1,34]
Angina	1	4703	RR (random), 95 % KI	0,57 [0,24 til 1,36]
CCB (+ACE) vs. beta-blokker (+ diuretikum)				
Mortalitet	1	19257	RR (random), 95 % KI	0,90 [0,82 til 0,99]
Hjerteinfarkt	1	19257	RR (random), 95 % KI	0,88 [0,80 til 0,97]
Slag	1	19257	RR (random), 95 % KI	0,77 [0,67 til 0,89]
Angina	1	19257	RR (random), 95 % KI	0,88 [0,75 til 1,04]

De meta-analysene vi valgte å ikke kjøre analyser på var:

- diuretika vs alfa-blokkere, fordi tiazider har bedre effekt på alle utfallene enn alfa-blokkerne, og samtidig er tiazider billigere
- Sammenligninger hvor tiazider og betablokkere var samlet i en grein av studiene (uten eksplisitt å rapportere effekt på hvert medikament), fordi dette umuliggjør hensiktsmessige sammenligninger

Samtlige effektestimater fra tabellene 2 og 3 er lagt inn i modellen som log-normalfordelinger med forventning lik effektestimateret og usikkerhet basert på konfidensintervallene. For de sammenligninger der det mangler noen utfall, har vi antatt forventning 1 (ingen effekt) og konfidensintervall som varierer fra halvering til dobling (0,5-2,0).

Både i randomiserte studier og i vanlig klinisk praksis vil en viss andel av pasientene unnlate å ta det/de forskrevne medikament(er). Når resultatene fra randomiserte studier presenteres, vil analysene oftest være basert på det såkalte intention-to-treat prinsippet. Dette betyr at man sammenligner utfallet i intervensjonsgruppen med utfallet i kontrollgruppen uavhengig av om alle individer har tatt behandlingen som forskrevet eller ikke. Formålet med denne analysetypen er å opprettholde den tilfeldige fordelingen fra randomiseringen for dermed å hindre skjevheter (bias). Blant annet kan dette hindre eventuell overvurdering av intervensjonseffekten. De effekter som påfølgende rapporteres fra studien, vil således stamme fra en behandling som ikke alle har gjennomført, i alle fall ikke fullstendig. Medikamenterkostnadene er derfor lavere enn om alle hadde gjennomført behandlingen fullt ut. I våre analyser har vi derfor redusert medikamentkostnadene tilsvarende det bortfall man har observert i de kliniske studier. Vi har derfor fremskaffet data for antallet som ikke fullfører behandlingen i studiene som er inkludert i meta-analysene (Tabell 4).

Både kostnader og effekter fra studiene er antatt å påløpe årlig, og vare resten av livet (eller til fylte 100 år). Effektene er imidlertid kun antatt å gjelde for primærprevensjon. Dette er hovedsakelig fordi vi antar at alle pasienter får ett eller flere blodtrykks- og kolesterolsenkende medikament etter at de har hatt sin første kardiovaskulære hendelse. Dette betyr at alle individer i kontrollgruppen blir satt på simvastatin eller det aktuelle blodtrykksmedikament når kardiovaskulære komplikasjoner har oppstått (se Teknisk Rapport).

Tabell 4 Relativ risiko for å avslutte medikamentell behandling i løpet av studiene

	RR (95 % konfidensintervall)
Statiner vs placebo	
Tiazider vs placebo	0,94 (0,86-1,04)

Betablokker vs placebo	1,59 (0,56-4,48)
CCB vs placebo	1,02 (0,80-1,29)
ACE-hemmer vs placebo	0,86 (0,32-2,36)
Tiazider vs betablokker	0,80 (0,53-1,20)
ACEI vs CCB	0,93 (0,89-0,97)
Tiazider vs CCB	0,99 (0,80-1,21)
Tiazider vs ACE-hemmer	0,94 (0,90-0,98)
ARB vs Betablokker	0,81 (0,74-0,88)
ARB vs CCB	1,05 (1,00-1,11)
ASA vs placebo	1,32 (0,94-1,87)

Medikamentkostnadene er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase (01.04.08) og gjelder trinnpris der det finnes, og ellers maksimal AUP (apotekenes utsalgspris), fratrukket merverdiavgift, se tabell 5. Valg av medikament innen hver medikamentgruppe er bestemt ut fra laveste pris på tilnærmet ekvivalente doser. I medikamentgruppen tiazid er effektstudiene primært utført på lav-dose tiazid (4). Da bendroflumetiazid (centyl) er det billigste tiazid i Norge i dag, ble prisen på dette brukt i analysen. Anbefalt døgndose er 2,5mg/dag, mens centyl bare finnes som 5mg. Vi gjorde derfor analyser basert på en halv tablett per dag (tablett har delestrek). I de analysene hvor medikament sammenlignes med ingen behandling har vi antatt ekstra kostnader knyttet til legebeseøk. Vi har antatt at de som får medikament trenger tre flere legebeseøk per år sammenlignet med dem som ikke får behandling. I tillegg har vi lagt inn at pasientene ved hvert av disse beseøkene får tatt diverse tester. Andre kostnader som påløper under og etter behandling for de forskjellige hendelser og tilstander (andre medikamenter, syke transport, sykehusopphold, herteoperasjoner, herteintervensjoner (PCI), sykehjemsbehandling mv) er beskrevet i Kunnskapscenterets rapport om denne modellen (13).

Tabell 5 Priser på medikamenter (NOK)

Medikament-gruppe	Medikament	Dose	Antall tabletter i pakken	Trinnpris pr pakke	Trinnpris pr tablett	Trinnpris u/mva	Årlige kostnader per pasient (trinnpris u/mva)
ASA	Albyl-E	75 mg	100	99,4	0,99	0,80	290,45
Statin	Simvastatin	20 mg	84	147,10	1,75	1,40	511,70
Tiazid	Bendroflumethiazide	5 mg*	100	103,7	1,04	0,83	151,50
ACE-hemmer	Enalapril	20 mg	98	156,40	1,60	1,28	466,33
CCB (Kalsiumantagonist)	Amlodipin	5 mg	200	98,9	0,99	0,79	288,99
ARB	Eprosartan	600 mg**	98	649,60	6,63	5,30	1936,87
Betablokker	Atenolol	100 mg	100	116,5	1,17	0,93	340,41

*For bendroflumetiazid antok vi en halv tablett per dag

**For eprosartan antok vi at pasientene de første 6 dagene tar kun en halv tablett om dagen

Gruppen som sto for oppsummeringen av effekter (4), bidro i valg av de enkeltmedikamenter og medikamentdoser som er benyttet i denne rapporten. Innen hver medikamentgruppe var kravet at det skulle velges medikamenter og doser som var tilpasset de kliniske studiene og norsk praksis. Under ellers like forhold ble billigste medikament valgt for analysene.

Alle kostnader og effekter er diskontert med 4 % i henhold til norske retningslinjer for samfunnsøkonomiske analyser (8).

I alle helseøkonomiske evalueringer er det vanlig å gjøre såkalte sensitivitetsanalyser. Denne type analyser har vi også utført her. For det første har vi gjort probabilistiske sensitivitetsanalyser. Dette er analyser hvor man undersøker usikkerheten knyttet til alle parameterestimaterne samlet. Hver parameter er ikke gitt en enkelt verdi, men en sannsynlighetsfordeling som varierer innenfor gitte og spesifiserte grenser. Grensene er bestemt ut fra hvilken usikkerhet vi har antatt at er beheftet med hver enkelt parameter. For eksempel er konfidensintervallene fra intervensjonsstudiene gode approksimasjoner på usikkerheten rundt et effekt-estimat. Probabilistiske sensitivitetsanalyser utføres typisk ved å trekke en tilfeldig verdi for hver parameter (basert på sannsynlighetsfordelinga) og regne ut kostnadene og effektene som har påløpt over levetiden. Denne prosedyren gjentas typisk 1000 ganger (eller flere) og kalles Monte Carlo-simulering.

Resultatene fra probabilistisk sensitivitetsanalyse er i denne rapporten presentert i en figur som viser inkrementelle kostnader og effekter ved alle simuleringene. I tillegg har vi presentert en graf som viser sannsynligheten for at hver behandlingsstrategi er den mest kostnads-effektive basert på forskjellige grenser for betalingsvilje.

I tillegg til usikkerhet rundt hver parameter er det også knyttet usikkerhet til noen strukturelle valg. I denne rapporten har vi derfor gjort senarioanalyser hvor analysene kjøres på nytt med andre forutsetninger. Hvor lenge man går på behandling er uvisst, og også hvor lenge effekten vedvarer. Vi har derfor gjort analysene for en utvalgt risikogruppe med 1-, 5- og 10-års behandling.

Resultat – systematisk oversikt

OM SØK OG EKSKLUDERTE STUDIER

Det opprinnelige søk ble utført 5.september 2005, mens oppdatert søk ble utført 15.02.2007.

Søket ga 1252 artikler til trinn 1, som innebærer gjennomgang av abstrakter for å se om det kan være aktuelt å innhente og gjennomgå artiklene i fulltekst (trinn 2). Abstrakter ble vurdert av Ivar Sønbo Kristiansen og Torbjørn Wisløff.

I alt 121 artikler ble inkludert i trinn 2. Ole Frithjof Norheim og Torbjørn Wisløff vurderte artiklene. Etter gjennomlesing av artiklene i fulltekst, ble 57 artikler inkludert for videre gjennomgang.

Det systematiske søket resulterte i 57 innhentede studier som beskrevet i metodekapitlet. Ved endelig gjennomgang av disse ble det klart at kun 43 oppfylte inklusjonskriteriene. Både OFN og TW vurderte de 43 inkluderte studiene med utgangspunkt i Kunnskapssenterets sjekkliste for helseøkonomiske evalueringer. Punkter som det hersket uenighet om ble diskutert og enighet ble oppnådd. Endelige sjekklister for hver av disse studiene finnes i vedlegg 5.

Kort oppsummering av hver studie

Videre skrev OFN og TW en kort oppsummering om hver av studiene. I det følgende er disse oppsummeringene ordnet etter intervensjonsgrupper (kolesterolsenkende medikamenter, blodtrykkssenkende medikamenter, livsstilsintervensjoner og annet). Alle tall er regnet om fra angitt valuta med daværende kurser til norske kroner, og deretter justert til 2005-kroner ved konsumprisindeksen.

Vi har etter hvert avsnitt summert kort resultatene som gjelder for hver medikament-type. Det er imidlertid viktig å merke seg at slike studier vanligvis ikke er sammenlignbare. For det første varierer kostnader svært mye mellom forskjellige land. I tillegg er det store organisatoriske forskjeller mellom land, som også gjør seg gjeldende i kostnadsberegningene. Foruten forskjellene mellom land, er det også store forskjeller mellom metodene som brukes i de forskjellige analysene:

- Valg av perspektiv på analysen varierer. Det er med andre ord store forskjeller mellom de kostnader og effekter som forfatterne har valgt å ta med i sine analyser
- Valg av effektmål varierer. Sjøl om vi har valgt å kun basere vår oppsummering på effektmål som fanger opp tidsaspektet, kan det være store forskjeller. For det første har vi inkludert leveår, QALYs og DALYs. I tillegg fins det store variasjoner i QALYs, blant annet i bruk av ulike deskriptive system og ulike metoder for beregning av utility score
- Valg av analysemetode varierer. Mange av analysene er modeller, mens noen er analyser basert på egne studier (eks. RCT-er)
- Diskonteringsraten varierer. Noen studier har forskjellig diskonteringsrate på effekter og kostnader, mens andre har samme rate. I tillegg varierer diskonteringsraten mellom 0 % og 6 %.

Disse store forskjellene i metodevalg understreker at det er viktig å bli enige, både internt i land, men også på tvers av land om standard metodevalg. I tillegg kan samarbeid om utvikling og bruk av modeller minske forskjellene mellom studier og gjøre arbeidet mer transparent for myndigheter og andre.

KOLESTEROLSENKENDE MEDIKAMENTER

Vi fant 24 studier som omhandlet kolesterolsenkende medikamenter. Flere av disse var utført av samme personer, men da på forskjellig populasjon eller til forskjellig tid. De viktigste punktene fra hver av studiene er oppsummert i det følgende.

Martens 1989 (17)

Martens og medarbeidere sammenlignet simvastatin og cholestyramin med ingen behandling, og fant at simvastatin var forbundet med lavere kostnader per vunnet leveår enn cholestyramin for både menn og kvinner. Analysen ble utført for nederlandske menn og kvinner med mulighet for å begynne medisinerings ved alle aldersgrupper mellom 35 og 60 år.

Martens 1994 (18)

I en kanadisk studie sammenlignet Martens og medarbeidere bruk av statiner (fluvastatin 40 mg, pravastatin 20 mg, lovastatin 20 mg og simvastatin 10 mg) med ingen behandling for pasienter med forhøyet risiko. Kostnad per leveår spart, var for en 45 år gammel mann, røyker, med LDL >4,5 mmol/l for fluvastatin 40 mg NOK 270 000; pravastatin 20 mg NOK 390 000; lovastatin 20 mg NOK 370 000; og simvastatin 10 mg NOK 300 000 sammenlignet med ingen terapi. Denne studien bygger på intermediære effektmål (effekten modelleres via LDL og HDL-kolesterol), noe som medfører større usikkerhet rundt effektestimater og dermed også rundt estimatet på kostnadseffektivitet.

Hamilton 1995 (19)

Denne kanadiske studien tok for seg menn og kvinner i alderen 30-70 år, vurderte kostnadseffektiviteten av lovastatin 25mg sammenlignet med ingen behandling. Pasientene i denne analysen hadde totalkolesterolnivå tilsvarende 90-percentilen av befolkningen i USA. Analysen var basert på en modell og utformet fra et samfunnsøkonomisk perspektiv. Effektene varierte mellom 0,23 og 2,03 vunne leveår ved variasjon av risikofaktorer som f.eks. alder og

kjønn, mens kostnadseffektiviteten var beregnet til mellom NOK 140 000 og NOK 1 100 000 per vunne leveår.

Perreault 1996 (20)

I en studie av de samme forfatterne (Perreault og medarbeidere (1996)) ble et forskjellig statiner og et fibrat sammenlignet for primær og ulike andre former for hyperlipidemia. Studien var basert på en modell og analyserte et samfunnsmessig perspektiv. Det ble analysert diverse forskjellige scenarier basert på forskjellige sammenligninger i effektstudier. Analysene ga ingen klare svar på hvilken av medikamentklassene som er mest kostnadseffektive.

Pharoah 1996 (21)

En britisk studie av Pharoah og Hollingworth (1996) beregnet kostnader og effekter for statinbehandling for personer med og uten etablert hjertekarsykdom. Gjennomsnittlig kostnadseffektivitet ved 10 års behandling med statin for menn 45-64 år uten hjertesykdom og serum-kolesterol > 6,5 mmol/l var om lag NOK 1 900 000. For lav-risiko personer, som for eksempel kvinner i aldersgruppen 45-54 år med serum-kolesterol 5,5-6,0 mmol/l var kostnad per vunne leveår om lag NOK 5 000 000.

Caro 1997 (22)

Denne studien fra Skottland var basert på en Markovmodell med data fra WOSCOPS-studien (23) som kun inkluderte menn mellom 45 og 64 år. Studien hadde perspektivet til det engelske helsevesenet (NHS) og inkluderte derfor ikke indirekte kostnader. Intervensjonen var pravastatin 40 mg som ble sammenlignet med råd om diett. Pravastatinbehandling i 5 år ga i gjennomsnitt 0,246 vunne leveår, som igjen førte til NOK 250 000 per vunne leveår. Det ble bare inkludert kostnader for perioden fram til første innlegging, hvilket er en svakhet ved studien.

Perreault 1998 (24)

Perreault og medarbeidere tok utgangspunkt i kanadiske data og sammenlignet bruk av statiner, som lovastatin mot ingen behandling. Gjennomsnittlig kostnad-effekt for lovastatin 20 mg varierte mellom NOK 74 000 (menn) og NOK 350 000 (kvinner). Inkrementell kostnad-effekt var i området NOK 170 000 – 410 000 for personer med totalkolesterol nivå 7,84 mmol/l eller mer. Sammenlikning av 80 mg dose versus 40 mg viste at den høye dosen ikke var kostnadseffektiv (NOK 660 000 – 4 800 000 per vunne leveår).

Morris 1999 (25)

Morris og medarbeidere sammenlignet ulike statiner som fluvastatin, pravastatin og simvastatin i ulike doser. Inkrementelle kostnader per vunne leveår varierer fra NOK 220 000 for fluvastatin 20 mg til NOK 800 000 for lovastatin 80 mg. Denne studien bygger på samme modell som (18), og har dermed de samme problemene knyttet til intermediære effektmål.

Pickin 1999 (26)

En annen britisk studie av Pickin og medarbeidere undersøkte bruk av statiner (simvastatin) for ulike nivåer av koronar risiko. For primærprofylakse var kostnad per vunnet leveår ved henholdsvis 3,0 %, 2,0 % og 1,5 % ett-års risiko for en koronar hendelse NOK 110 000, 150 000 og 170 000.

Caro 2000 (27)

Dette er samme modell som Caro 1997 (28), men anvendt på en belgisk befolkning av samme kjønn og alder (gjennomsnittlig risiko = 15,8 % 10-års risiko for en hjerte-karhendelse). Dette resulterte i 0,31 vunne leveår i gjennomsnitt, som ga NOK 290 000 per vunne leveår.

Grover 2000 (29)

Denne kanadiske modellanalysen inneholder lite informasjon om modellen, da den bygger på en annen publikasjon (30). Diabetikere i alderen 40-70 år ble her sammenligna med ikke-diabetikere i samme aldersgruppe. Forskjellige doser med simvastatin ble sammenligna med ingen behandling i et tredjepartsperspektiv. Personer uten tidligere hjerte-karsykdom ville med statinbehandling leve i gjennomsnitt mellom 0,16 og 5,4 år lenger. Vunne leveår ble regnet ut for 48 forskjellige risikogrupper, hvor det viste seg at diabetikere ville vinne om lag det dobbelte av ikke-diabetikere og menn omtrent dobbelt så mye som kvinner. Kostnadseffektiviteten varierte fra NOK 55 000 per vunne leveår til NOK 900 000 per vunne leveår for primærforebyggende tiltak.

Prosser 2000 (31)

En amerikansk studie av Prosser og medarbeidere sammenlignet statiner og diett mot ingen terapi og statiner vs diett ved ulike risikonivå. Primærprofylakse med den aktuelle dietten kostet fra NOK 16 000 til 4 200 000 per QALY avhengig av risikonivå. Primærprofylakse med statin sammenlignet med diett varierte mellom NOK 450 000 og 12 000 000 per QALY avhengig av risikonivå.

Grover 2001(32)

Denne studien er basert på samme modell som Grover 2000 (33), men her har man sammenlignet 7 forskjellige land. Man ser i dette tilfellet kun på diabetikere fra et primærforebyggende ståsted, mens man i Grover 2000 (34) også så på ikke-diabetikere. Studien har analysert 4 forskjellige aldersgrupper og begge kjønn separat. Effektene varierer mellom 0,16 vunne leveår og 5,4 vunne leveår. Kostnadseffektiviteten varierer mellom NOK 11 000 per vunne leveår for 50 år gamle menn i Spania til NOK 210 000 per vunne leveår for 70 år gamle kvinner i USA.

Johannesson 2001 (35)

Denne svenske studien forsøkte å analysere på hvilket risikonivå det ville være kostnadseffektivt å starte kolesterolsenkende medikamentering. Åtte forskjellige aldersgrupper ble analysert i denne Markovmodellen som omfattet både menn og kvinner. Basert på en grense for kostnadseffektivitet på om lag NOK 530 000 per QALY, ville det være kostnadseffektivt å igangsette behandling av 35-åringer med en 5-års risiko for kardiovaskulære hendelser på 1,99 % for kvinner og 2,45 % for menn. Grensen for å igangsette kostnadseffektiv behandling var stigende for økende alder, og for 70-åringer ville de henholdsvis være 9,10 % (kvinner) og 10,37 % (menn).

Lim 2001 (36)

Denne studien fra Australia ble gjort på menn og kvinner i alderen 25-85 år. Kostnader og effekter ved pravastatin ble estimert ved en modellanalyse. For menn ble kostnadseffektiviteten beregnet til 620 000 NOK/vunne leveår, mens for kvinner ble det NOK 490 000 per vunne leveår. Det er usikkert hvilken komparator man har tenkt seg i denne studien. Model-

lanalysen ble gjort med en tidshorisont på 20 år og i et helsesystemperspektiv. Analysen synes dermed å ha liten relevans for vårt mandat.

Russell 2001 (37)

En kanadisk studie av Russell og medarbeidere (2001) sammenlignet behandling med ulike statiner med ingen behandling ved primær- og sekundærprofylakse. I denne studien fant man at den inkrementelle kostnad-effekt-ratio (kanadiske dollar per vunnet leveår) sammenlignet med ingen terapi var lavest for atorvastatin og høyest for pravastatin for alle risikoprofiler. Denne studien bygger på intermediære effektmål, noe som medfører større usikkerhet rundt effektestimater og dermed også estimater på kostnadseffektivitet.

Van Hout 2001 (38)

En nederlandsk studie av van Hout og Simoons undersøkte hvilke aldersgrupper for ulike risikonivå (10 års risiko for kardiovaskulær hendelse) som ville bli inkludert for primærprofylakse med statin med en kostnad-effekt grense på i underkant av NOK 200 000. De fant at ved denne grensen ville 25 års behandling være kostnadseffektiv for følgende aldersgrupper (ca verdier avlest fra fig 4 i artikkelen): 40-49: 15 %; 50-54: 20 %; 55-59: 23 %; 60-64: 28 %; 65-69: 31 %; 70-74: 36 %; 75-79: 40 % (andelene representerer her 10-års risiko for kardiovaskulær hendelse).

Blake 2003 (39)

Denne studien fra USA var basert på en Markovmodell med menn på gjennomsnittlig 58 år. Pasientene hadde gjennomsnittlig nivå av LDL kolesterol, men redusert HDL kolesterol. Studien sammenlignet behandling med statin mot tradisjonell behandling (også CRP-screening, men det er utenfor vårt mandat). Den inkrementelle effekten av statiner ble beregnet til 0,119 QALYs for menn og 0,085 QALYs for kvinner. Dette ga kostnadseffektivitet på henholdsvis ca NOK 940 000 og NOK 1 600 000 per QALY. Indirekte kostnader var ikke inkludert i analysene, sjøl om forfatterne hevder å ha brukt et samfunnsmessig perspektiv. Kostnader er beregnet for resten av livet, mens det er mer uklart hvorvidt dette også gjelder for effektene.

Caro 2003 (40)

Denne studien synes å være basert på samme modell som Caro 1997 (41). Her er analysene tilpasset USAs befolkning i aldersgruppa på 45-64 år. Analysene er for 15 forskjellige risikonivåer for både menn og kvinner og beregnet for retningslinjearbeid. Effektene varierer fra 0,014 til om lag 0,2 vunne leveår for gruppene med 10-års risiko for kardiovaskulære hendelser under 25 %. I disse gruppene er kostnadseffektiviteten mellom NOK 2 500 000 og NOK 140 000 per vunne leveår. Tidsperspektivet for denne studien synes bare å være 5 år.

Grover 2003 (42)

Denne studien er bygget opp rundt samme modell som de to andre studiene til Grover (32, 43). Her er det imidlertid atorvastatin som analyseres for personer med høyt kolesterol. Her varierer effekten i forhold til risikonivå mellom 1,93 vunne leveår og 4,9 vunne leveår. Atorvastatin synes å være kostnadsbesparende i de fleste tilfeller.

Cook 2004 (44)

Denne studien på diabetikere beregnet kostnadseffektiviteten av ezetimib i Tyskland, Spania og Norge. Ezetimibe i tillegg til statin ble sammenligna med titrering av statindosen eller

konstant dose statin. Analysene ble gjort med en Markovmodell som fulgte pasientene resten av livet. Vunne leveår ble estimert til 0,02, mens kostnadseffektiviteten for Ezetimibe for norske myndigheter var NOK 160 000 per vunne leveår. Det er imidlertid uklart hvor lang tid man samlet inn informasjon om kostnader for..

Nagata-Kobayashi 2005 (45)

I en ganske fersk japansk studie undersøkte Nagata-Kobayashi og medarbeidere pravastatin som primærprofylakse mot hjertekarsykdom. De fant at kostnad-effekt forholdet varierer betydelig i forhold til utgangsnivået på den kardiovaskulære risiko. For personer uten andre risikofaktorer, var inkrementell kostnad-effekt ved pravastatin 20 mg for menn (60 år, kol 240 mg/dl = 6,2 mmol/l) 2,9 millioner NOK per QALY, og for kvinner 5,1 millioner NOK per QALY. Med nåværende kostnader (pravastatin er fortsatt patentert per 2006) fant de at pravastatin ikke var kostnadseffektivt for personer med lav absolutt risiko.

Pilote 2005 (46)

Data fra kanadiske personer ble benyttet av Pilote og medarbeidere for å undersøke kostnad-effekt for bruk av statiner for personer med ulike kolesterolnivåer. Blant personer mellom 30 og 74 som hadde serum-kolesterol nivå over 6,2 mmol/l var tiltak som innebar bruk av statiner kostnadseffektive (dvs. kostet mindre enn NOK 290 000 per vunnet leveår) for 85,6 % av mennene og 28,7 % av kvinnene.

Nash 2006

En irsk studie av Nash og medarbeidere så på kostnadseffektiviteten til fire forskjellige statiner (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin og pravastatin). Modellen fulgte menn med 5 % 10-års risiko for kardiovaskulær hendelse og død til de var 65 år. Det ble ikke rapportert helseeffekter separat, men kostnadseffektiviteten varierte mellom NOK 210 000 og NOK 400 000. Det korte tidsperspektivet er en stor begrensning ved studien, da det er nettopp etter 65 års alder at mange av de kardiovaskulære sykdommene inntreffer.

Totalt 24 studier så på kostnadseffektivitet av kolesterolsenkende medikamenter. I alle studiene var statiner minst en av behandlingsstrategiene. Kolestyramin og ezetimib var også studert. Alle studiene omhandlet Europeiske land og/eller USA, Kanada, Japan eller Australia. Det er svært stor variasjon i resultatene hvor statiner er sammenlignet med ingen behandling. Resultatene varierer fra kostnadsbesparende til svært lite kostnadseffektivt. De fleste studiene rapporterer resultater rundt WTP, og det er omtrent like mange studier som rapporterer at statiner er kostnadseffektivt som studier som rapporterer at statiner ikke er kostnadseffektivt. Ingen av studiene synes å ha analysert med priser fra tiden etter at patentet på simvastatin falt.

BLODTRYKKSMEDIKAMENTER

Kun to rene studier av blodtrykksmedisiner tilfredsstilte inklusjonskriteriene. Studier som omhandler blodtrykksmål er inkludert under "andre behandlinger". Vi gjengir de viktigste funnene fra de to studiene her.

Milne 1997 (47)

Milne *et. al.* (1997) sammenlignet celiprolol (betablokker) og atenolol (betablokker) med hverandre og mot ingen behandling. Dette er midler som ble mye brukt i New Zealand. De fant at kostnadseffektiviteten per vunne leveår av celiprolol varierte fra NOK 48 000 (for mann, røyker, SBT 180, total kolesterol 5,83 mmol/l, HDL 1,0 mmol/l) til NOK 110 000 (for mann, ikke-røyker, SBT 160, total kolesterol 6,0 mmol/l, HDL 1,10 mmol/l) per vunnet leveår, og atenolol varierte fra NOK 70 000 (for mann, røyker, SBT 180, total kolesterol 5,83 mmol/l, HDL 1,0 mmol/l) til NOK 150 000 (for mann, ikke-røyker, SBT 160, total kolesterol 6,0 mmol/l, HDL 1,10 mmol/l) per vunne leveår. Celiprolol var mer kostnadseffektivt enn atenolol for alle grupper.

Montgomery 2003 (48)

Montgomery og medarbeidere (2003) undersøkte behandling versus ingen behandling for hypertensjon for 20 ulike risikonivåer. Inkrementell kostnad-effekt ved antihypertensiv behandling alene for personer i lavrisikogrupper varierte mellom NOK 13 000 og 41 000 per QALY (Quality-Adjusted Life Years). For høy-risiko grupper varierte kostnad-effekt ratio mellom NOK 400 og 3 000 per QALY. Studien sier ingenting om hva slags medikamentell antihypertensiv behandling som er brukt.

LIVSSTILSINTERVENSJONER

Vi fant én studie av livsstilsintervensjoner som tilfredsstilte inklusjonskriteriene og vi gjengir kort funnene her.

Lindgren 2003 (49)

Denne studien tok for seg svenske 60-åringer og analyserte diett, trening og kombinasjonen av disse. Inklusjonskriteriene var kolesterol mellom 5,2 og 7,8 mmol/l, fastende triglyserider $\leq 5,6$ mmol/l, fastende glukose $\leq 6,7$ mmol/l og DBP ≤ 100 mmHg. Analysen inkluderte også kostnader knyttet til produksjonsvirkninger og hadde et livstidsperspektiv. Basert på en Markovmodell, endte man opp med 0,023, 0,017 og 0,016 vunne leveår for henholdsvis diett, trening og kombinasjonen av disse. Kostnadseffektiviteten ble da henholdsvis NOK 130 000, 190 000 og 210 000 per vunne leveår i et samfunnsperspektiv. Effektdata er basert på ikke-randomiserte studier, noe som er en svakhet ved studien. Effektene er basert på reduksjoner i blodtrykk og kolesterol på kort og lang sikt og modellert videre til leveårsreduksjoner. Sjøl om man kanskje ville forvente størst effekt av kombinasjonen av to intervensjoner (diett og trening) er altså ikke det tilfellet her. Kombinasjonen ga kun størst reduksjon på et av fire utfall; korttidseffekt på kolesterol.

ANDRE BEHANDLINGER OG KOMBINASJONER AV BEHANDLINGER

Elleve studier av kombinasjoner av behandling tilfredsstilte inklusjonskriteriene. De viktigste funnene for hver av studiene er oppsummert her.

Annemans 2006, Lamotte 2006 og Lamotte 2006 (50-52)

I tre forskjellige studier fra 2006 analyseres kostnadseffektiviteten av aspirin versus ingen behandling i et helsetjenesteperspektiv. Samme modell brukes til analyser i Storbritannia, Tyskland, Spania og Italia. Analysen er en QALY-analyse som følger pasientene i 10 år etter at de blir satt på behandling. Analysene er basert på pasienter som har mellom 1,5 % og 5 % årlig risiko for kardiovaskulære sykdommer. I gjennomsnitt gir behandlinga mellom 4 og 15 kvalitetsjusterte levedager. Kostnadene ved medikamentet (og bivirkninger) er imidlertid så lave at de unngåtte behandlingkostnadene fører til at aspirin er en dominant strategi i nesten alle scenarier (eneste unntak er lav-risikograppa i Italia).

Kinosian 1988 (53)

Denne studien fra USA ser på menn med gjennomsnittsalder på 48, som har høyt kolesterol. Intervensjonene er cholestyramin, colestipol og havrekli, men hva komparator er, er ukjent. Studien resulterer i 0,08 vunne leveår uansett intervensjon og gir kostnad-effektratioer på NOK 1 900 000 vunne leveår, NOK 1 100 000 vunne leveår og NOK 280 000 vunne leveår for henholdsvis cholestyramin, colestipol og havrekli. Analysen er laget før man kunne si noe om effekt på harde endepunkter og inkluderer heller ikke effekter utover effektstudiens varighet på 7 år.

Kristiansen 1991 (54)

Denne studien av norske menn i 40-åra er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Her blir flere kolesterolsenkende tiltak sammenlignet med diett for personer med totalkolesterol på mer enn 5,0 mmol/l. Medikamentell behandling i kombinasjon med diett ga 0,004 QALYs sammenlignet med bare diett. Dette ga NOK 1 900 000 per QALY. Analysene er basert på observasjonsdata og har muligens for kort tidsaspekt (20 år). Livskvalitetsberegninger var basert på antagelser og ikke på empiriske studier.

Johannesson 1995 (55)

Denne svenske studien vurderte 66-årige menn med høyt blodtrykk og diabetes eller røyking eller høyt kolesterol (>6,5 mmol/l) og analyseres ut fra et samfunnsmessig perspektiv. En multifaktoriell intervensjon med tettere oppfølging og økt bruk av medikamenter ble sammenlignet med konvensjonell behandling. Analysene er basert på en RCT med 3 års oppfølging og analysene har derfor et begrenset tidsperspektiv. Effekten av intervensjonen var gjennomsnittlig 0,09 vunne leveår, og kostnadseffektiviteten NOK 5 700 per vunne leveår.

Plans-Rubio 1998 (56)

Plans-Rubio undersøkte aktuelle forebyggende tiltak i Spania, inkludert diett og kolesterolsenkende medikament (lovastatin, cholestyramin og gemfibrozil), blodtrykksbehandling og tiltak mot røykeslutt. For menn 40-59 år var tiltak for røykeslutt mest kostnadseffektivt (NOK 20 000 – 29 000 per vunnet leveår); deretter kom behandling av moderat og alvorlig hypertensjon (NOK 67 000 – 300 000 per vunnet leveår); behandling for mild hypertensjon (NOK 93 000 – 470 000 per vunnet leveår); diett (NOK 130 000 – 160 000 per vunnet leveår) og kolesterolsenkende medikament (NOK 260 000 – 630 000 per vunnet leveår).

Lindholm 1999 (57)

Denne svenske studien analyserer medikamenter for høyt blodtrykk og høyt kolesterol. Analysene er basert på en enkel simuleringsmodell som er lite beskrevet i artikkelen. Blodtrykksmedikamentene har kostnadseffektivitet mellom NOK 170 000 og 4 900 000 per vun-

ne leveår, mens de kolesterolsenkende medikamentene har mellom NOK 520 000 og 7 900 000 per vunne leveår.

Clarke 2001 (58)

Diabetikere i alderen 25-65 år med glukose >6 mmol er fokus for denne studien fra Storbritannia. Metformin blir her sammenligna med konvensjonell behandling, hvilket i hovedsak er diett. Analysen er basert på ett-års data fra UKPDS (59) og projisert til et livslangt perspektiv. Det er imidlertid uklart i hvor lang periode man har kostnadsdata. Effekten av metformin ble beregna til 0,4 vunne leveår og kostnadene av metformin var lavere enn for konvensjonell behandling, altså var intervensjonen kostnadsbesparende for helsevesenet.

Murray 2003 (60)

I en studie utgående fra Verdens Helseorganisasjon (WHO) undersøkte Murray og medarbeidere kostnader og effekter av å redusere risiko for hjertekarsykdom på globalt og regionalt nivå. De fant at populasjonsbaserte intervensjoner, som saltreduksjon i ferdigmat, er svært kostnadseffektive tiltak og kan avverge over 21 millioner sykdomsjusterte leveår (DALYs, Disability-Adjusted Life-Years) globalt. Kombinasjonsbehandling (ASA, statiner og anti-hypertensiva) for personer med 10 års risiko for en hendelse > 35 % er også kostnadseffektiv og kan avverge ytterligere 63 millioner DALYs globalt. For personer i Europa med lavere risiko, for eksempel 5 % risiko for en kardiovaskulær hendelse, er kostnad per DALY ved individrettede tiltak NOK 30 000. Studien viser også at den individuelle helsegevinst (flestephunne leveår med god helse) er størst for personer rundt 60 år.

Herman 2005 (61)

Glukoseintolerante amerikanere over 25 år er målgruppen for denne studien av Metformin og livsstilsintervensjon. Den er basert på en Markovmodell som analyserer utfall for resten av livet. Resultatene viste at livsstilsintervensjonen ga 0,57 QALYs per pasient, mens metformin ga 0,13 QALYs. Kostnadseffektiviteten i forhold til standard livsstilsråd var henholdsvis NOK 84 000 og 290 000 vunne leveår.

Löfroth 2006 (62)

I en svensk studie sammenlignet Löfroth og medarbeidere (2006) tre intervensjoner – råd om røykeslutt, blodtryksmedisiner og kolesterolsenkende medisiner. Råd om røykeslutt var det mest kostnadseffektive tiltaket. For høyrisikoindivider er tiltaket kostnadsbesparende. Artikkelen har et appendiks med rangeringen av hvilke risikogrupper som vil være mest kostnadseffektive.

Kohli 2006 (63)

I en kanadisk studie studeres personer som allerede går på atorvastatin. De nye intervensjonene er da atorvastatin titrering, ezetimib og cholestyramin. Pasientene hadde enten diabetes, tidlig CAD eller er røykere med forhøyet risiko. Atorvastatin titrering ga 0,10-0,15 QALYs sammenlignet med atorvastatin monoterapi. Dette resulterte i ICER på mellom NOK 74 000/QALY og NOK 89 000/QALY for forskjellige scenarier med røykere og diabetikere. Til sammenligning ga ezetimib (10mg) 0,19-0,25 QALYs, som resulterte i NOK 130 000/QALY – NOK 155 000/QALY.

Pignone 2006 (64)

I en studie fra USA sammenlignes statin og aspirin mot ingen behandling. Analysene er basert på en Markovmodell med et tredjeparts perspektiv. Menn på 45 år med mellom 2,5 % og 25 % 10-års risiko for CVD blir fulgt i 10 år. Aspirin gir 3-17 kvalitetsjusterte levedager sammenligna med ingen behandling, mens statiner gir 13-35 levedager sammenligna med aspirin. Aspirin er dominant strategi i noen scenarioer, og opp mot NOK 71 000 per QALY i andre. Statin+aspirin vs aspirin gir kostnad per QALY på mellom NOK 400 000/QALY og NOK 1 200 000/QALY. Analysen er godt rapportert og basert på meta-analyser, men det korte tidsperspektivet trekker kvaliteten ned.

Shepard 1998 (65)

Basert på resultater fra HOT studien beregnet Shepard og Hodgkin (1998) kostnadseffektiviteten ved ulik intensitet av blodtrykksbehandling (diastolisk målblodtrykk på 90, 85 og 80 mmHg). Kostnader per vunnet leveår (estimert ut fra risiko for hjerteinfarkt, det eneste endepunktet som viste signifikante forskjeller i HOT-studien) var mest gunstig for den intervensjonen som hadde målblodtrykk 90 mmHg: NOK 38 000; og med aspirinbehandling: NOK 110 000. Inkrementell kostnad per vunnet leveår ved ytterligere intens behandling mot blodtrykk på 85 mmHg var NOK 760 000 ; og med svært intens behandling mot 80 mmHg: NOK 5 800 000.

UKPDS 1999 (66)

Resultater fra UK Prospective Diabetes Study Group er også blitt brukt til å sammenligne streng blodtrykkskontroll med captopril og/eller atenolol og måltrykk < 150/85 mmHg med mindre streng blodtrykkskontroll med måltrykk < 180/105 mmHg (uten bruk av ACE-hemmere eller betablokkere). Inkrementelle kostnader per vunnet leveår for streng BT kontroll var NOK 9 800 (både kostnad og helsegevinst diskontert med 6 %). Denne studien angir ikke hvilke kostnader som er tatt med eller hvilken modell som er benyttet for beregning av behandlingseffekt.

Av 16 studier, studerte 5 aspirin i en eller annen form og samtlige synes å konkludere med at aspirin er kostnadseffektivt eller kostnadsbesparende i alle grupper. Det samme gjelder de to studiene som har analysert metformin for diabetespasienter. Populasjonsbaserte intervensjoner ser ut til å være kostnadseffektive, spesielt ser røykesluttkampanjer ut til å være kostnadseffektive. Havrekli har også vært tema i en studie, og synes der å være kostnadseffektivt i en amerikansk setting. Av de som har analysert både blodtrykksmedikamenter og kolesterolmedikamenter, synes det som om blodtrykksmedikamenter gjennomgående er mer kostnadseffektivt. Kombinasjon av flere medikamenter er studert i få studier og resultatene er sprikende med tanke på kostnadseffektivitet.

Resultat - Økonomisk evaluering basert på egen modell

For di oppgaven var å belyse kostnadseffektivitet i pasientgrupper med gitt 10-årsrisiko for kardiovaskulær død, beregnet vi mereffekt og merkostnad av blodtrykkssenkende medikamenter og kolesterolsenkende medikamenter ved én behandling (for eksempel simvastatin) sammenlignet med en annen (for eksempel placebo eller ingen behandling). Analysene ble utført på menn og kvinner separat i aldersgruppene 40, 50 og 60 år.

For å gi et bilde av risiko i befolkningen og hvor mange disse behandlingalternativene vil medføre, har vi fått beregnet hvor mange som er i disse gruppene i befolkningen (personlig meddelelse fra Inger Njølstad, Universitetet i Tromsø).

Tabell 6 Absolutt risiko for død av hjerte- og karsykdom i løpet av 10 år

	> 1 %		> 2 %		> 5 %		> 10 %	
	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn
40-49 år	0,0 %	8,4 %	0,0 %	0,5 %				
50-59 år					1,0 %	21,2 %	0,0 %	3,1 %
60-69 år					21,8 %	56,0 %	6,2 %	35,2 %

BLODTRYKKSSENKENDE MEDIKAMENTER

Vi analyserte først livslang behandling av fem behandlingsvalg:

- Kalsiumantagonister (CCB) sammenlignet med ingen behandling
- Tiazid sammenlignet med ingen behandling
- Betablokkere sammenlignet med ingen behandling
- Acetylsalisylsyre (ASA) sammenlignet med ingen behandling
- Statiner sammenlignet med ingen behandling

Effektdata fra meta-analysene er kort oppsummert i tabellene 2 og 3. Kostnadene for medikamentene er oppsummert i tabell 5.

Tabell 7-9 viser forventet gjenstående levetid, vunne leveår, forventet levetidskostnad, merkostnad, kostnad per vunne leveår og inkrementell netto helsenytt (INHB) ved å gi hvert av

de tre mulige medikamentene som har vært studert i placebokontrollerte studier i stedet for ingen behandling ved hypertensjon. Analysene er utført for seks forskjellige grupper med kvinner og menn ut ifra alder og 10 års risiko for kardiovaskulær død. Alle kostnader og effekter er diskonterte med 4 % p.a. og grensen for kostnadseffektivitet (samfunnets antatte betalingsvillighet, willingness-to-pay, WTP) er satt til NOK 500 000. I de tilfeller der kostnad per vunnet leveår er notert som ”kostnadsbesparende”, gir intervensjonen både en positiv helseeffekt og en reduksjon i kostnadene. Kostnadene er basert på hele det gjenstående levetidsforløpet, og innebærer både merkostnader ved medikamentet og kostnadsbesparelsene ved unngåtte hendelser og dermed behandlinger. Basert på grensen for betalingsvillighet, har vi kommet fram til INHB, som gjenspeiler hvor stor helsenytte man totalt får ved intervensjonen. I tillegg til levetidsgevinstene, inneholder INHB også kostnadsbesparelse/merkostnadene, omgjort til leveår basert på WTP.

Tabell 7 Kostnad per vunnet leveår når man behandler med kalsiumantagonist (CCB) i stedet for ingen behandling

Alder	Risiko-nivå*	Forventa gjenstående levetid	Vunne leveår (udiskontert)	Vunne leveår (diskontert)	Merkostnad (diskontert) NOK	Kostnad per vunnet leveår (diskontert)**	Netto helse-nytte
Kvinner							
40-49	1 %	32,2	1,34	0,38	-122988	Kostnadsbesp.	0,62
40-49	2 %	28,8	1,38	0,45	-132160	Kostnadsbesp.	0,71
50-59	5 %	22,6	1,36	0,56	-179411	Kostnadsbesp.	0,91
50-59	10 %	20,4	1,37	0,61	-187129	Kostnadsbesp.	0,99
60-69	5 %	18,7	1,06	0,48	-142135	Kostnadsbesp.	0,77
60-69	10 %	16,7	1,22	0,61	-168453	Kostnadsbesp.	0,94
Menn							
40-49	1 %	31,2	1,25	0,36	-79581	Kostnadsbesp.	0,52
40-49	2 %	28,2	1,44	0,47	-92364	Kostnadsbesp.	0,66
50-59	5 %	21,7	1,27	0,53	-106104	Kostnadsbesp.	0,74
50-59	10 %	19,1	1,40	0,64	-115277	Kostnadsbesp.	0,87
60-69	5 %	16,9	0,79	0,38	-85096	Kostnadsbesp.	0,55
60-69	10 %	15,4	1,03	0,53	-103616	Kostnadsbesp.	0,74

*10 års risiko for død av hjerte- og karsykdom

**Kostnadsbesparende betyr at behandlingen gir større forventet levetid og lavere livstidskostnader enn ingen behandling.

Behandling med kalsiumantagonist (CCB) i stedet for ingen behandling medførte lavere kostnader og større helsegevinst i alle undersøkte risikogrupper (tabell 7). CCB kan derfor sies å være kostnadsbesparende i forhold til ingen behandling.

Tabell 8 Kostnad per vunnet leveår når man behandler med tiazid i stedet for ingen medikamentell behandling

Alder	Risikonivå*	Forventet gjenstående levetid	Vunne leveår (udiskontert)	Vunne leveår (diskontert)	Merkostnad (diskontert)	Kostnad per vunnet leveår (diskontert)	Netto helse nytte
Kvinner							
40-49	1 %	31,9	1,04	0,30	-98635	Kostnadsbesp.	0,49
40-49	2 %	28,5	1,04	0,35	-102831	Kostnadsbesp.	0,55
50-59	5 %	22,3	1,06	0,44	-146449	Kostnadsbesp.	0,73
50-59	10 %	20,1	1,06	0,48	-150706	Kostnadsbesp.	0,78
60-69	5 %	18,5	0,88	0,40	-121850	Kostnadsbesp.	0,65
60-69	10 %	16,5	0,99	0,50	-142134	Kostnadsbesp.	0,78
Menn							
40-49	1 %	30,9	0,95	0,28	-63051	Kostnadsbesp.	0,40
40-49	2 %	27,8	1,06	0,35	-70769	Kostnadsbesp.	0,49
50-59	5 %	21,4	0,97	0,41	-84458	Kostnadsbesp.	0,57
50-59	10 %	18,7	1,05	0,49	-89205	Kostnadsbesp.	0,66
60-69	5 %	16,7	0,65	0,32	-72775	Kostnadsbesp.	0,46
60-69	10 %	15,2	0,83	0,43	-86840	Kostnadsbesp.	0,60

*10 års risiko for død av hjerte- og karsykdom

Tiazid var, sammenlignet med ingen behandling, kostnadsbesparende i alle aktuelle risikogrupper.

Tabell 9 Kostnad per vunnet leveår når man behandler med betablokker i stedet for ingen behandling

Alder	Risikonivå*	Forventet gjenstående levetid	Vunne leveår (udiskontert)	Vunne leveår (diskontert)	Merkostnad (diskontert)	Kostnad per vunnet leveår (diskontert)	Netto helse nytte
Kvinner							
40-49	1 %	31,3	0,41	0,12	-42380	Kostnadsbesp.	0,20
40-49	2 %	27,9	0,40	0,13	-44265	Kostnadsbesp.	0,22
50-59	5 %	21,7	0,43	0,18	-67373	Kostnadsbesp.	0,32
50-59	10 %	19,5	0,43	0,20	-69263	Kostnadsbesp.	0,34
60-69	5 %	18,0	0,36	0,17	-57487	Kostnadsbesp.	0,28
60-69	10 %	15,9	0,41	0,21	-67030	Kostnadsbesp.	0,34
Menn							
40-49	1 %	30,3	0,38	0,11	-25435	Kostnadsbesp.	0,16
40-49	2 %	27,2	0,42	0,14	-29235	Kostnadsbesp.	0,20

50-59	5 %	20,9	0,40	0,17	-37160	Kostnadsbesp.	0,24
50-59	10 %	18,1	0,42	0,20	-39457	Kostnadsbesp.	0,28
60-69	5 %	16,3	0,28	0,14	-33145	Kostnadsbesp.	0,20
60-69	10 %	14,7	0,36	0,19	-39986	Kostnadsbesp.	0,27

*10 års risiko for død av hjerte- og karsykdom

Behandling med betablokkere sammenlignet med ingen behandling var også kostnadsbesparende i de fleste grupper, og er kostnadseffektivt i alle grupper sammenlignet med ingen behandling (tabell 9). Da netto helsenytte er positiv *både* i alle tilfeller som er kostnadsbesparende *og* alle tilfeller som er kostnadseffektive, ser vi at netto helsenytte er positiv i alle tilfeller også her når samfunnets betalingsvilje er NOK 500 000 per vunne leveår.

Sammenligning av en og en blodtryksbehandling med hverandre.

Alle tre intervensjoner var kostnadsbesparende i forhold til ingen behandling ved at de medførte økt levealder og reduserte livstidskostnader (Tabell 7-9). Kalsiumblokkere hadde størst netto helsenytte blant de tre behandlingene. Det er altså mest sannsynlig at kalsiumantagonister er det mest kostnadseffektive alternativet basert på analyser mot placebo. Sammenligning av medikamenter ved indirekte sammenligning mot placebo kan være problematisk fordi det er ulike pasientgrupper i de ulike studiene. For å finne det mest kostnadseffektive førstevalget, må vi derfor basere analysene på meta-analyser av sammenlignende studier. Vi tar derfor utgangspunkt i sammenligninger med kalsiumblokkere for å finne ut hvilken anti-hypertensiv behandling som er den mest kostnadseffektive.

Tabell 10 Netto helsenytte ved tre typer blodtryksbehandling som medikamentell primærforebygging av hjerte- og karsykdom sammenlignet med CCB.

Alder	Risikoni- vå*	Tiazid vs CCB	ACE-hemmer vs CCB	ARB vs CCB	Betablokker vs CCB
Kvinner					
40-49	1 %	-0,05	-0,02	-0,19	-0,34
40-49	2 %	-0,07	-0,02	-0,22	-0,40
50-59	5 %	-0,08	-0,03	-0,25	-0,50
50-59	10 %	-0,10	-0,04	-0,28	-0,55
60-69	5 %	-0,05	-0,03	-0,20	-0,38
60-69	10 %	-0,07	-0,03	-0,25	-0,48
Menn					
40-49	1 %	-0,09	-0,05	-0,27	-0,17
40-49	2 %	-0,11	-0,05	-0,20	-0,35
50-59	5 %	-0,13	-0,07	-0,21	-0,38
50-59	10 %	-0,15	-0,07	-0,25	-0,47
60-69	5 %	-0,08	-0,05	-0,15	-0,26

60-69	10 %	-0,11	-0,06	-0,19	-0,36
-------	------	-------	-------	-------	-------

*10 års risiko for død av hjerte- og karsykdom

I tabell 10 er netto helsenytte negativ i alle tilfellene for både tiazider, ACE-hemmere og ARB, altså gir denne sammenlignende analysen at CCB er mer kostnadseffektiv enn de tre andre medikamentene her når samfunnets betalingsvilje er NOK 500 000 per vunne leveår. Usikkerheten rundt denne konklusjonen er studert ytterligere i sensitivitetsanalyser (figur 1).

Sammenligning av to medikamenter med ett medikament alene

CCB blir altså utgangspunkt for å velge det ”nest beste” blodtrykksmiddel, det ”tredje beste”, *etc.* For å se om den økte effekten av to medikamenter er kostnadseffektiv sammenlignet med ett medikament har vi analysert livslang behandling av fire behandlingsvalg:

- Tiazid og CCB sammenlignet med CCB alene
- Betablokkere og CCB sammenlignet med CCB alene
- ACE-hemmere og CCB sammenlignet med CCB alene
- ARB og CCB sammenlignet med CCB alene

Som nevnt i metodedelen mangler det effektdata på de fleste sammenligninger med *to* medikamenter eller flere. I disse tilfellene har vi antatt at det er en multiplikativ effekt av behandlinger med *ett* medikament.

I tabell 11 har vi summert opp netto helsenytte for de fire forskjellige sammenligningene. For det første, ser man der at samtlige verdier er positive, altså er alle de forskjellige medikamentkombinasjonene kostnadseffektive sammenlignet med CCB alene. I samtlige grupper er det ACE-hemmer+CCB som er mest kostnadseffektivt (uthevet). Denne analysen er imidlertid ikke basert på sammenlignende studier.

Tabell 11 Netto helsenytte ved å innføre et annet medikament som tillegg til CCB

Alder	Risikonivå*	Tiazid+CCB vs CCB	Betablokker +CCB vs CCB	ACE-hemmer +CCB vs CCB	ARB+CCB vs CCB
Kvinner					
40-49	1 %	0,45	0,19	0,49	0,40
40-49	2 %	0,53	0,22	0,60	0,49
50-59	5 %	0,66	0,29	0,72	0,61
50-59	10 %	0,74	0,32	0,81	0,69
60-69	5 %	0,51	0,23	0,54	0,46
60-69	10 %	0,67	0,30	0,71	0,62
Menn					
40-49	1 %	0,34	0,14	0,41	0,31
40-49	2 %	0,45	0,18	0,55	0,42
50-59	5 %	0,49	0,21	0,57	0,46

50-59	10 %	0,61	0,26	0,73	0,58
60-69	5 %	0,34	0,15	0,37	0,30
60-69	10 %	0,48	0,21	0,53	0,44

*10 års risiko for død av hjerte- og karsykdom

** Uthevede tall indikerer størst helsenytt for denne gruppen

Sammenligning av to medikamenter med to medikamenter

Som for ett og ett medikament, er det best å basere seg på sammenlignende studier. Vi har derfor gjort analyser basert på den kombinasjonen av intervensjoner som var mest kostnads-effektiv sammenlignet mot bare ett medikament: ACE-hemmer+CCB (tabell 12).

Tabell 12 Netto helsenytt ved forskjellige kombinasjonsbehandlinger sammenlignet med kombinasjonen av ACE-hemmer og CCB

Alder	Risiko-nivå*	CCB+tiazid	ACE+Tia	CCB+ARB	CCB+Beta	ARB+Tia	Tia+Beta	ACE+ARB
Kvinner								
40-49	1 %	0,12	0,03	0,02	-0,12	-0,06	-0,21	-0,19
40-49	2 %	0,15	0,03	0,04	-0,15	-0,07	-0,26	-0,22
50-59	5 %	0,17	0,04	0,05	-0,18	-0,07	-0,30	-0,25
50-59	10 %	0,20	0,04	0,07	-0,20	-0,07	-0,35	-0,27
60-69	5 %	0,11	0,02	0,01	-0,13	-0,06	-0,21	-0,18
60-69	10 %	0,16	0,03	0,03	-0,18	-0,07	-0,28	-0,23
Menn								
40-49	1 %	0,08	0,02	-0,03	-0,12	-0,08	-0,17	-0,16
40-49	2 %	0,10	0,03	-0,03	-0,17	-0,10	-0,24	-0,20
50-59	5 %	0,11	0,03	-0,01	-0,16	-0,09	-0,24	-0,20
50-59	10 %	0,14	0,04	-0,01	-0,21	-0,10	-0,32	-0,25
60-69	5 %	0,07	0,01	-0,02	-0,10	-0,06	-0,14	-0,13
60-69	10 %	0,10	0,02	-0,01	-0,14	-0,07	-0,21	-0,18

*10 års risiko for død av hjerte- og karsykdom

** Uthevede tall indikerer størst helsenytt for denne gruppen

Fra tabell 12 ser man at kombinasjonene CCB+tiazid, ACE-hemmer+tiazid og i noen tilfeller CCB+ARB har positiv netto helsenytt, altså er alle disse mer kostnadseffektive sammenlignet med kombinasjonen CCB og ACE-hemmer. Fordi kombinasjonen CCB og tiazid i alle tilfellene gir høyest netto helsenytt, er det denne kombinasjonen som er det mest kostnadseffektive alternativet hvis man skal behandle med to medikamenter (uthevet i tabell 12). Usikkerheten rundt denne konklusjonen er studert ytterligere i sensitivitetsanalyser (figur 3).

Sammenligning av tre medikamenter med to medikamenter

Siden det også er aktuelt å behandle med 3 forskjellige blodtrykksmedikamenter, har vi i tabell 13 gjort sammenligninger av ACE-hemmere, ARB og betablokker som tillegg til tiazider og CCB.

Tabell 13 Netto helsenytte ved å legge til et medikament i tillegg til tiazid og CCB

Alder	Risiko-nivå*	ACE-hemmer	ARB	Betablokker
Kvinner				
40-49	1 %	0,07	0,40	0,14
40-49	2 %	0,09	0,50	0,18
50-59	5 %	0,15	0,58	0,23
50-59	10 %	0,17	0,67	0,27
60-69	5 %	0,16	0,40	0,11
60-69	10 %	0,23	0,55	0,17
Menn				
40-49	1 %	0,03	0,30	0,10
40-49	2 %	0,04	0,41	0,14
50-59	5 %	0,07	0,42	0,16
50-59	10 %	0,10	0,55	0,21
60-69	5 %	0,10	0,25	0,06
60-69	10 %	0,15	0,37	0,10

*10 års risiko for død av hjerte- og karsykdom

** Uthevede tall indikerer størst helsenytte for denne gruppen

Både ARB, ACE-hemmer og betablokker ser ut til å være kostnadseffektive tillegg i alle grupper. Den mest kostnadseffektive behandlinga i tillegg til CCB og tiazid, ser ut til å være ARB, fordi den gir høyest netto helsenytte når betalingsviljen per vunne leveår er NOK 500 000.

Sammenligning av tre medikamenter med tre medikamenter

Vi tok utgangspunkt i kombinasjonen CCB, tiazid og ARB og analyserte kostnadseffektiviteten ved å bytte ut ARB med ACE-hemmer eller betablokker. Fra tabell 14 ser vi at begge alternativene var kostnadseffektive, men ACE-hemmer var mest kostnadseffektivt. Altså er ACE-hemmer det mest kostnadseffektive tillegget til CCB og tiazid. Usikkerheten rundt denne konklusjonen er studert ytterligere i sensitivitetsanalyser (figur 4).

Tabell 14 Netto helsenytte ved å bytte ut ARB som tredjevalg med ACE-hemmer eller betablokker

Alder	Risiko-nivå*	ACE-hemmer	Betablokker
Kvinner			

40-49	1 %	0,15	0,06
40-49	2 %	0,18	0,07
50-59	5 %	0,19	0,02
50-59	10 %	0,21	0,03
60-69	5 %	0,13	-0,02
60-69	10 %	0,17	-0,03
Menn			
40-49	1 %	0,15	0,07
40-49	2 %	0,19	0,08
50-59	5 %	0,18	0,05
50-59	10 %	0,22	0,07
60-69	5 %	0,11	0,01
60-69	10 %	0,15	0,01

*10 års risiko for død av hjerte- og karsykdom

Alle konklusjonene fra analysene over er forbundet med en del usikkerhet, både med tanke på usikkerheten i alle parametrene som inngår i modellen, men også med tanke på valg av betalingsvilje per vunne leveår. I sensitivitetsanalysene har vi sett nærmere på disse aspektene.

ANTITROMBOTISKE MEDIKAMENTER

Behandling med acetylsalisylsyre (ASA) gir en leveårsgevinst sammenlignet med ingen behandling (Tabell 15). I alle risikogrupper vil behandlingen dessuten medføre kostnadsbesparelser for samfunnet. Med andre ord er ASA kostnadsbesparende i forhold til ingen behandling.

Tabell 15 Kostnad per vunnet leveår når man behandler med ASA i stedet for ingen behandling

Alder	Risiko-nivå*	Forventet gjenstående levetid	Vunne leveår (udiskontert)	Vunne leveår (diskontert)	Merkostnad (diskontert)	Kostnad per vunnet leveår (diskontert)	Netto helse-nytte
Kvinner							
40-49	1 %	31,4	0,49	0,15	-36908	Kostnadsbesp.	0,22
40-49	2 %	28,0	0,54	0,19	-43736	Kostnadsbesp.	0,27
50-59	5 %	21,7	0,45	0,19	-47827	Kostnadsbesp.	0,29
50-59	10 %	19,5	0,46	0,21	-51702	Kostnadsbesp.	0,32
60-69	5 %	17,9	0,31	0,15	-29081	Kostnadsbesp.	0,20
60-69	10 %	15,8	0,36	0,18	-36490	Kostnadsbesp.	0,25

Menn							
40-49	1 %	30,5	0,56	0,17	-27705	Kostnadsbsp.	0,23
40-49	2 %	27,4	0,69	0,24	-36094	Kostnadsbsp.	0,31
50-59	5 %	21,0	0,53	0,23	-35051	Kostnadsbsp.	0,30
50-59	10 %	18,3	0,61	0,29	-41642	Kostnadsbsp.	0,37
60-69	5 %	16,3	0,27	0,13	-18897	Kostnadsbsp.	0,17
60-69	10 %	14,7	0,35	0,18	-25220	Kostnadsbsp.	0,23

*10 års risiko for død av hjerte- og karsykdom

KOLESTEROLSENKENDE MEDIKAMENTER

Vi har valgt å analysere kostnadseffektiviteten også for statiner. Det finnes imidlertid ingen sammenlignende effektstudier for statiner, men flere studier mot placebo og vi har derfor valgt å anta at det er en snakk om en klasseeffekt der de ulike medikamentene har samme kliniske effekt i ekvipotente doser (67). Fordi generisk simvastatin er det rimeligste statin er det anbefalt og mest brukt i Norge. Det finnes imidlertid ingen studier av primærprofylakse med simvastatin, men fordi man kan anta en klasseeffekt av statiner, brukes meta-analysen av statiner mot placebo til analysen av i hvilke grupper simvastatin er kostnadseffektivt (se tabell 2). Denne meta-analysen er bygget på RCT-er av atorvastatin og pravastatin.

For å analysere om bruk av andre statiner er kostnadseffektive, må man ha et estimat på mer-effekt av andre statiner (for eksempel atorvastatin) i forhold til simvastatin. Da studier av dette ikke er gjort, har vi ikke kunnet utføre analyser av annet enn simvastatin.

Da studiene som var inkludert i meta-analysene i hovedsak var lav-dose-studier, har vi benyttet prisen på 20 mg simvastatin (kr 117,68 per 84 tabletter tilsvarende kr 511,70 per år).

Tabell 16 Kostnader per vunnet leveår med bruk av 20 mg simvastatin i stedet for ingen behandling

Alder	Risikoni-vå*	Forventet gjenstående levetid	Vunne leveår (udiskontert)	Vunne leveår (diskontert)	Merkostnad (diskontert)	Kostnad per vunnet leveår (diskontert)	Netto helse-nytte
Kvinner							
40-49	1 %	31,7	0,78	0,23	-66586	Kostnadsbsp.	0,36
40-49	2 %	16,5	0,83	0,28	-75539	Kostnadsbsp.	0,43
50-59	5 %	14,1	0,74	0,31	-91835	Kostnadsbsp.	0,50
50-59	10 %	13,2	0,76	0,35	-97569	Kostnadsbsp.	0,54
60-69	5 %	12,4	0,54	0,25	-64251	Kostnadsbsp.	0,38
60-69	10 %	11,4	0,62	0,31	-77843	Kostnadsbsp.	0,47

Menn							
40-49	1 %	30,7	0,81	0,24	-45477	Kostnadsbesp.	0,33
40-49	2 %	16,2	0,96	0,32	-56452	Kostnadsbesp.	0,44
50-59	5 %	13,8	0,79	0,33	-59398	Kostnadsbesp.	0,45
50-59	10 %	12,6	0,89	0,42	-67862	Kostnadsbesp.	0,55
60-69	5 %	11,5	0,43	0,21	-39409	Kostnadsbesp.	0,29
60-69	10 %	10,7	0,57	0,30	-49882	Kostnadsbesp.	0,40

*10 års risiko for død av hjerte- og karsykdom

I tabell 16 ser vi at statiner er kostnadsbesparende i alle grupper, fordi behandlingen medfører mereffekt og kostnadsbesparelser.

EFFEKTEN AV KOMBINASJONSBEHANDLING I ULIKE ALDERS- OG RISIKOGRUPPER

Vi gjorde også analyser hvor vi sammenlignet kombinasjonsbehandling av de to mest kostnadseffektive blodtrykksbehandlingene og statiner mot ingen behandling. Fra denne analysen (tabell 17) ser vi at høyrisikogrupper basert på vår analyse kan vinne over 3 år i gjennomsnitt per pasient på å bruke tiazid, CCB og statin sammenligna med ingen behandling. Det er imidlertid mange flere i de lavere risikogruppene og potensielt flere leveår å spare i disse gruppene samlet sett.

Tabell 17 Vunne leveår i befolkninga med CCB, tiazid og statin mot ingen behandling (udiskontert)

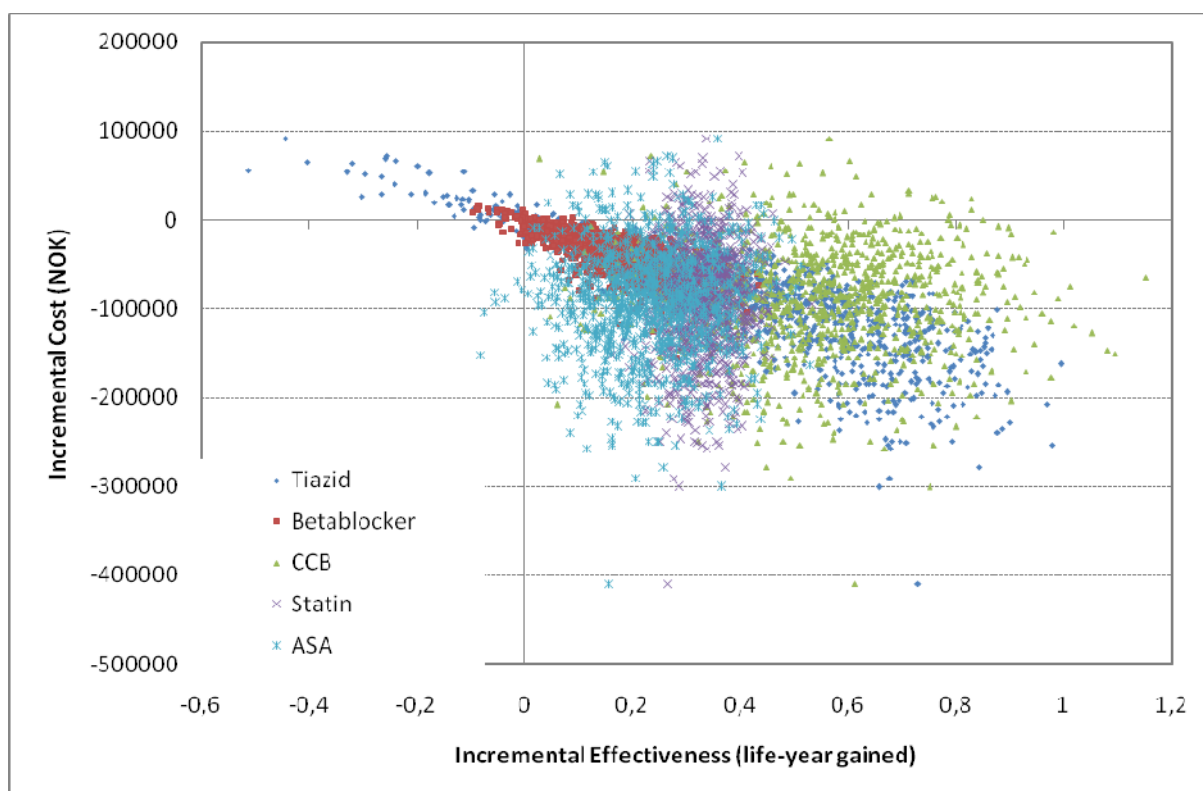
	Alder	10-års risiko	Forventet gjenstående levetid			Antall med minst angitt risikonivå*	Antall vunne leveår i befolkninga
			Ingen behandling	Tiazid+CCB +Statin	Vunne leveår		
Kvinner	40-49 år	1 %	30,9	34,3	3,4	0	0
Kvinner	40-49 år	2 %	27,5	31,2	3,7	0	0
Kvinner	50-59 år	5 %	21,2	24,7	3,4	3100	11000
Kvinner	50-59 år	10 %	19,1	22,7	3,6	0	0
Kvinner	60-69 år	5 %	17,6	20,0	2,3	50000	118000
Kvinner	60-69 år	10 %	15,5	18,4	2,9	14000	41000
Menn	40-49 år	1 %	29,9	32,9	2,9	29000	86000
Menn	40-49 år	2 %	26,7	30,4	3,6	1700	6200
Menn	50-59 år	5 %	20,5	23,5	3,0	65000	195000
Menn	50-59 år	10 %	17,7	21,2	3,5	10000	33000
Menn	60-69 år	5 %	16,1	17,7	1,7	129000	215000
Menn	60-69 år	10 %	14,4	16,7	2,3	81000	185000

*Antatt antall personer i den aktuelle alders/kjønnsgruppe som har det angitte risikonivå eller høyere risiko. Tallene gir et anslag for hvor mange personer som kan bli satt på behandling dersom alle aktuelle pasienter skulle bli forskrevet medikamenter.

SENSITIVITETSANALYSER

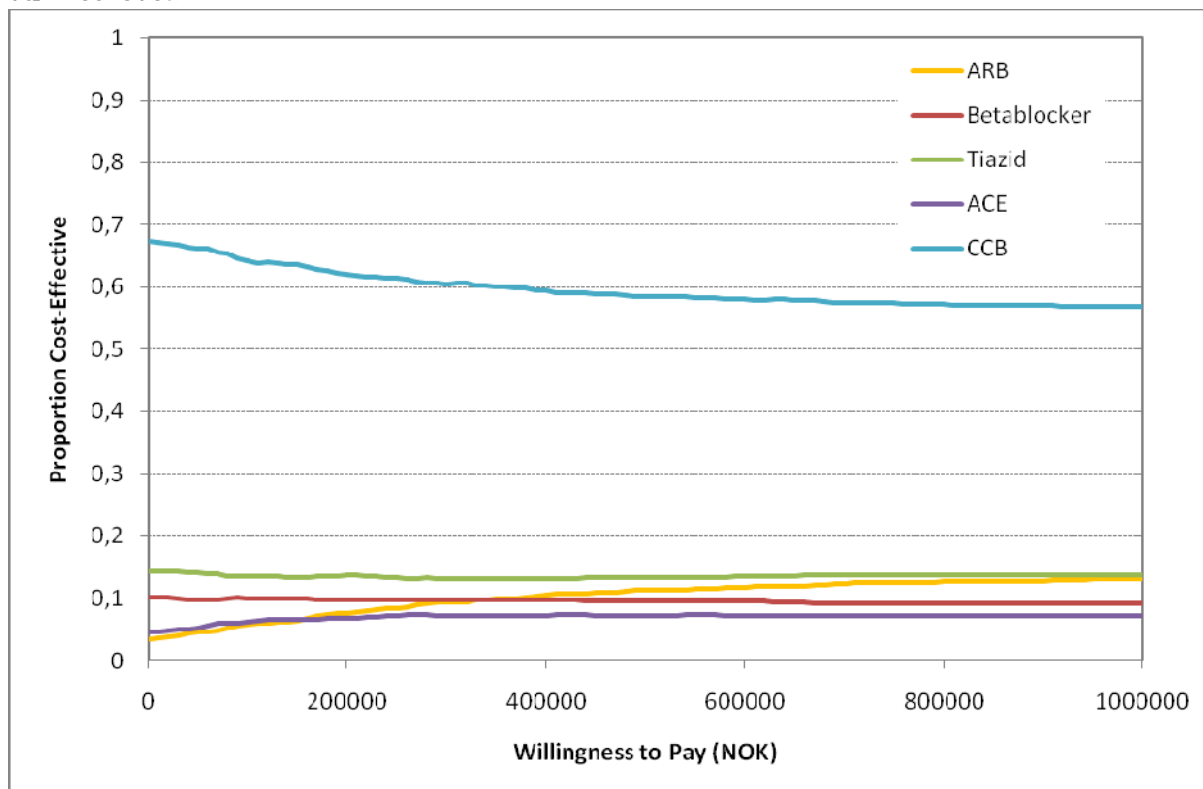
For å vurdere usikkerheten i analysene ble det utført probabilistisk sensitivitetsanalyse med Monte Carlo-simulering. I figur 1 er det oppsummert sammenligninga av samtlige medikamenter med effekt mot ingen behandling basert på Monte Carlo-simulering med 1000 iterasjoner. Denne simuleringa blei gjort på gruppa med 50-59 år gamle menn med en 5 % 10-års risiko for død av hjerte-karsykdommer.

Figur 1 Monte Carlo simulering av forskjellige primærpreventivetiltak mot hjerte- og karsykdom



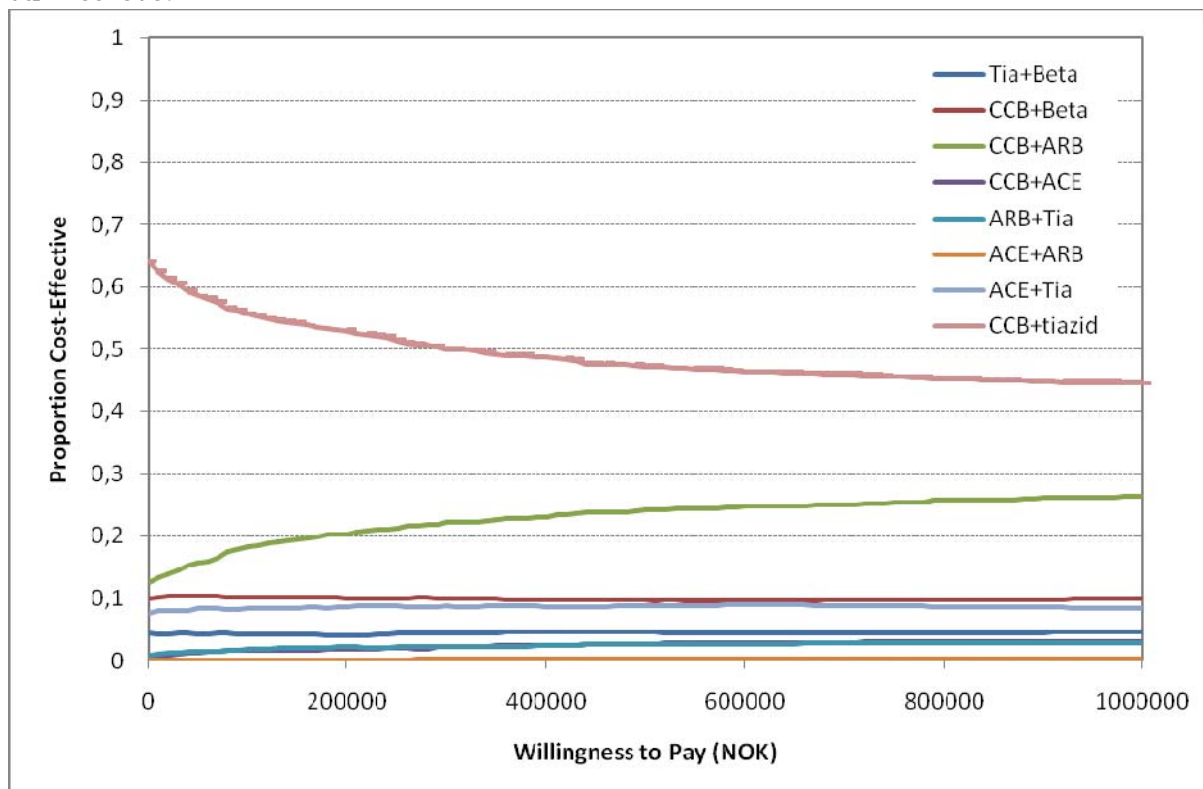
Tilsvarende simuleringsanalyser ble også gjort basert på sammenlignende studier. Basert på sammenligninger med CCB, ser vi i figur 2 at det er mest sannsynlig at CCB er mest kostnadseffektivt (mellom 56 % og 68 % av simuleringene). Da dette er en andel av totalen, kan det synes som om dette er en robust konklusjon. Det er imidlertid verdt å merke seg at den totale samlede usikkerheten i modellen er så stor at uansett betalingsvilje per vunnet leveår er sannsynligheten for at CCB er det mest kostnadseffektive alternativet aldri bli høyere enn 68 %.

Figur 2 Sannsynlighet for kostnadseffektivitet med varierende betalingsvilje pr vunnet leveår



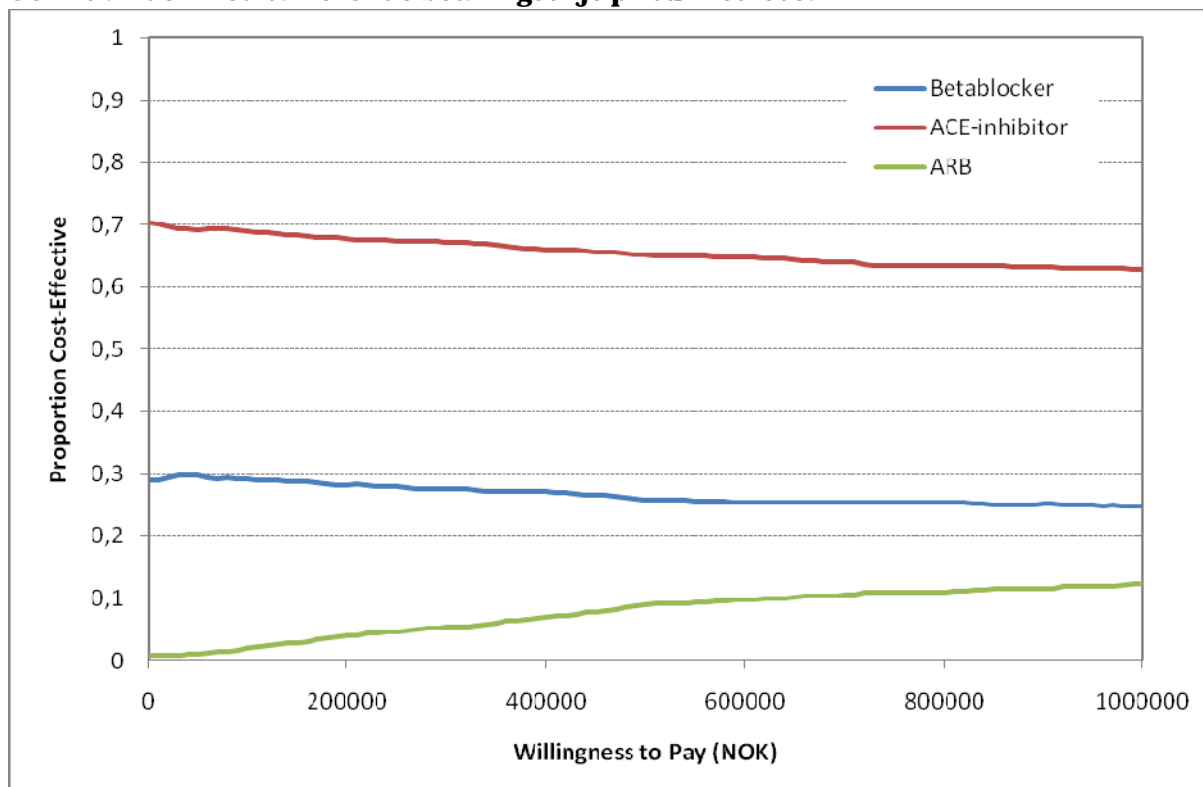
Av de forskjellige sammenligningene mellom to medikamenter (figur 3), ser vi klart at det er kombinasjonen av tiazider og CCB som er den mest kostnadseffektive for alle grenser som synes å være relevante i Norge. Sannsynligheten for at kombinasjonen av CCB og tiazid er den mest kostnadseffektive varierer mellom 44 % og 65 %. Det er mindre sannsynlig at dette er mest kostnadseffektivt for høyere betalingsvilje per vunnet leveår. Samtidig er det økende sannsynlighet for at kombinasjonen av CCB og ARB er det mest kostnadseffektive alternativet.

Figur 3 Sannsynlighet for kostnadseffektivitet med varierende betalingsvilje pr vunnet leveår



Figur 4 viser at det er usikkerhet om hvilket medikament som er det mest kostnadseffektive tredjevalg for 50-59-åringer med 5 % 10-års risiko for død av hjerte- og karsykdom. ACE-hemmer ser imidlertid ut til å være det mest kostnadseffektive alternativet for alle grenser for betalingsvilje per vunnet leveår. I mellom 62 % og 71 % av simuleringene er ACE-hemmer det mest kostnadseffektive alternativet.

Figur 4 Sannsynlighet for kostnadseffektivitet av ulike medikamenter i tillegg til CCB+tiazider med varierende betalingsvilje pr vunnet leveår



Vi har også undersøkt noen spesielle scenarier. I tabell 18-20 har vi undersøkt hvordan kun 1, 5 eller 10 års behandling (og dermed tilsvarende antall års behandlingseffekt) påvirker scenarioet med 50-59 år gamle menn med 5 % 10-års risiko. Vi ser at det er stor endring i tallene, men liten endring i hvordan de skal tolkes hvis man godtar 500 000 som grense for et vunnet leveår. Her kommer nesten alle analyser ut som kostnadsbesparende, med et unntak. Her har vi satt opp alternativene etter stigende effekt, som anbefalt i analyser med gjensidig utelukkende alternativer (68). Forskjeller i effekt og kostnader i tabell 18-20 er derfor i forhold til alternativet over. Vi ser da at for eksempel å bytte ut tiazid med CCB er kostnadsbesparende. Også her har CCB høyest netto helsenytte og kan derfor sies å være mest kostnadseffektivt.

Tabell 18 Analyser med 1 års behandling

	Forventa gjenstående levetid	Effekt*	Forventa livstidskostnad	Økte kostnader*	Kostnad per vunnet leveår*	Netto helsenytte*
Ingen behandling	13,43		509 000			
Betablokker	13,44	0,010	510 000	500	51 000	0,009
ASA	13,45	0,005	509 000	-900	Kostnadsbesparende	0,007
Statin	13,45	0,006	508 000	-1300	Kostnadsbesparende	0,008
Tiazid	13,46	0,003	504 000	-3900	Kostnadsbesparende	0,011
CCB	13,46	0,006	503 000	-400	Kostnadsbesparende	0,007

*Sammenlignet med alternativet over

Tabell 19 Analyser med 5 års behandling

	Forventa gjenstående levetid	Effekt*	Forventa livstidskostnad	Økte kostnader*	Kostnad per vunnet leveår*	Netto helsenytte*
Ingen behandling	13,43		509 000			
Betablokker	13,48	0,05	499 000	-10100	Kostnadsbesparende	0,066

ASA	13,50	0,02	499 000	-800	Kostnadsbesparende	0,024
Statin	13,53	0,03	491 000	-7400	Kostnadsbesparende	0,041
Tiazid	13,54	0,01	483 000	-8500	Kostnadsbesparende	0,029
CCB	13,57	0,03	477 000	-5600	Kostnadsbesparende	0,040

*Sammenlignet med alternativet over

Tabell 20 Analyser med 10 års behandling

	Forventa gjenstående levetid	Effekt*	Forventa livstidskostnad	Økte kostnader*	Kostnad per vunnet leveår*	Netto helse nytte*
Ingen behandling	13,43		509 000			
Betablokker	13,51	0,08	491 000	-18700	Kostnadsbesparende	0,119
ASA	13,57	0,06	487 000	-3700	Kostnadsbesparende	0,065
Statin	13,62	0,05	474 000	-12500	Kostnadsbesparende	0,072
Tiazid	13,63	0,01	465 000	-9800	Kostnadsbesparende	0,033
CCB	13,69	0,06	453 000	-11500	Kostnadsbesparende	0,082

*Sammenlignet med alternativet over

Siden patentet på ARB er i ferd med å utløpe, fant vi det relevant å se på egne analyser hvor denne prisen ble variert i intervallet NOK 0-2000 (dagens pris: NOK 1936,87). I sammenligninga mellom ARB og CCB, ga CCB i alle tilfeller både bedre effekt og mindre kostnader enn ARB. I sammenligninga mellom CCB+ARB mot CCB+tiazid, var CCB+tiazid også kostnadsbesparende for alle kostnader av ARB i alle tilfeller. Heller ikke ved bruk av ARB som tredjevalg, ville en reduksjon av prisen endre på at ACE-hemmer er et mer kostnadseffektivt alternativ. Altså ser det ut til at etter at ARB har gått av patent, vil ikke endrede kostnader medføre at dette blir kostnadseffektivt basert på de effektdataene som foreligger.

Vi utførte tilleggsanalyser hvor hjertesvikt var lagt inn som en primær hendelse. Analysene mot placebo tydet på at tiazider kan være det mest kostnadseffektive primærforebyggende tiltaket (ikke vist). I sammenlignende analyser (se tabell 21), ser vi at tiazider medfører høyere kostnader og større effekter enn CCB. Kostnad per vunnet leveår er imidlertid under den definerte grensa på NOK 500 000 per vunnet leveår, og netto helsenytte er således positiv med tiazider sammenligna med CCB. Andre analyser gir imidlertid tilsvarende svar som analyser uten hjertesvikt som primær hendelse. Altså er prioriteringsrekkefølgen tiazid, CCB og ACE-hemmer hvis man velger å tro på de høye insidenstallene for hjertesvikt.

Tabell 21 Analyser av ett medikament mot CCB, med hjertesvikt inkludert.

Risiko-nivå	Vunne leveår (diskontert)	Merkostnad (diskontert)	Netto helse nytte	Vunne leveår (diskontert)	Merkostnad (diskontert)	Netto helse nytte	Vunne leveår (diskontert)	Merkostnad (diskontert)	Netto helse nytte
Menn	Tiazid	Tiazid	Tiazid	ACE-hemmer	ACE-hemmer	ACE-hemmer	Betablokker	Betablokker	Betablokker
1 %	0,06	13549	0,03	-0,01	41131	-0,09	-17,77	-471119	-16,83
2 %	0,06	16335	0,03	-0,01	46060	-0,10	-17,23	-574879	-16,08
5 %	0,07	20042	0,03	-0,02078	57359	-0,14	-14,46650	-673471	-13,12
10 %	0,08	21616	0,03	-0,02	60268	-0,14	-14,13	-736028	-12,66
5 %	0,08	8429	0,06	0,00	35709	-0,07	-12,73	-379500	-11,97
10 %	0,10	13696	0,07	0,00	46250	-0,10	-11,74	-531939	-10,68
Kvinner									
1 %	0,09	5518	0,08	0,03	22768	-0,01	-17,35	-305189	-16,74

2 %	0,11	8844	0,09	0,04	28071	-0,01	-16,42	-423808	-15,58
5 %	0,13	7721	0,11	0,05	28331	-0,01	-14,18	-381448	-13,42
10 %	0,16	11772	0,13	0,06	34511	-0,01	-13,03	-516706	-12,00
5 %	0,09	1700	0,09	0,03	17926	0,00	-12,00	-216518	-11,56
10 %	0,13	4555	0,12	0,05	23745	0,00	-11,22	-304493	-10,61

I de fleste tilfeller hvor man har utført kostnadseffektivitetsanalyser, har man i tillegg utført enveis-sensitivitetsanalyse på alle inkluderte parametre. I modeller hvor man har lagt inn fordelinger på usikkerheten rundt parametrene, er det imidlertid mer naturlig å kjøre såkalte ”Expected value of perfect information for parameters (EVPPI). Vi har kjørt slike analyser, og de viser at det er få parametre som har stor innvirkning på analyseresultatene. De mest framtreende er kostnadsparametrene, og da spesielt de knyttet til slag og slagsekvele.

Diskusjon

I denne rapporten valgte vi å både oppsummere annen helseøkonomisk litteratur, og utarbeide analyser basert på en egenutviklet helseøkonomisk modell. Vi valgte å utarbeide egne analyser, både fordi det ikke har vært gjort tilsvarende analyser for norske forhold tidligere, og fordi prisene har sunket betraktelig siden de utenlandske studiene (se resultatavsnitt for den systematiske oversikten av andre økonomiske evalueringer) ble gjort. Vi valgte likevel å oppsummere annen litteratur for å få en oversikt over hva som var gjort i andre land og for bedre å kunne vurdere svake og sterke sider ved våre egne analyser.

SYSTEMATISK OVERSIKT AV HELSEØKONOMISKE EVALUERINGER

Våre funn tyder på at det er gjort langt flere analyser av kolesterolsenkende enn blodtrykk-senkende medikamenter. De 23 artiklene om kolesterolsenkende behandling varierer med hensyn til både risikogrupper som analyseres og metode. Som ventet blir det da også stor variasjon i resultatene. Det synes som om de aller fleste studiene finner risikogrupper som er både over og under tradisjonelle grenser for kostnadseffektivitet. Ingen av analysene hadde imidlertid vurdert kostnadseffektivitet av statiner med priser som gjelder etter at simvastatin gikk av patent. Dermed er disse resultatene lite relevante for Norge i dag.

Vi fant kun fire publikasjoner som kunne belyse kostnadseffektivitet av medikamentell blodtrykkssenkende behandling. I alle fire publikasjonene var behandlingen kostnadseffektiv. Av disse var det én som ikke skrev hvilken intervensjon som var analysert (48) og en annen hadde ufullstendig metodebeskrivelse (58).

Da de fleste økonomiske analyser av legemidler er direkte eller indirekte initiert og/eller finansiert av legemiddelfirmaer, kan våre resultater tyde på at legemiddelindustrien har hatt liten interesse av å få gjort studier av de nye blodtrykksmedikamentene som har kommet på markedet de siste 20 år. Forklaringen kan være at de nye og patenterte medikamentene har vist liten eller ingen mereffekt i forhold til de eldre og ikke-patenterte midlene. Derved blir den nye behandlingen presumptivt lite kostnadseffektiv, og produsentene har ikke noe incentiv til å få dette dokumentert. I det øyeblikk patentet faller og prisen synker, vil medika-

mentene bli kostnadseffektive, men i praksis har verken produsenter av originalpreparater eller generiske konkurrenter vist interesse for å få utført analyser etter at patentet har falt.

Vi fant bare én studie som kun omhandlet primærforebyggende livsstilstiltak uten medikamenter (69), men Murray og samarbeidspartnere har analysert populasjonsbaserte intervensjoner (60). Begge disse analysene gir resultater som tyder på at livsstilstiltak kan være kostnadseffektivt.

To studier omtalte metformin for diabetikere (58, 61). Disse studiene var metodisk forskjellige, men de tyder likevel på at metformin kan være kostnadseffektivt for diabetikere.

Flere andre intervensjoner (røykeslutt, havrekli, multifaktorielle intervensjoner osv.) viste i enkeltanalyser at de kan være kostnadseffektive.

Det lå utenfor vårt mandat å undersøke kostnadseffektiviteten av populasjonsbaserte intervensjoner, men det kan være av interesse at populasjonsbaserte tiltak (som saltreduksjon i mat) kan være svært kostnadseffektive (60).

Oppsummeringen viser at det er behov for en norsk helseøkonomisk analyse som tar utgangspunkt i dagens kostnader, aktuelle medikamenter på det norske marked og som er basert på en uavhengig kritisk vurdering av behandlingseffekter.

HELSEØKONOMISK EVALUERING BASERT PÅ EGEN MODELL

Modellanalysene viser at bruk av kalsiumantagonister, tiazider og betablokkere, alle som monoterapi, er kostnadsbesparende (økt effekt og reduserte kostnader) sammenlignet med ingen behandling i de aktuelle risikogrupper. De gjennomsnittlige leveårsgevinstene varierte her fra 3 til 18 måneder udiskontert, mens livstidskostnadene var 56 000 kroner til 317 000 kroner lavere med et av de tre medikamentene alene enn ingen behandling (udiskontert). Selv om disse analysene er basert på meta-analyser med både signifikante og ikke-signifikante effekter, er effektene så store at sensitivetsanalysene angir det som høyst sannsynlig at resultatene er stabile. Også tiazid som andre medikament og ACE-hemmer som tredje medikament i tillegg til CCB vil være kostnadsbesparende i de fleste pasientgrupper. Fordi vi er usikre på om tiazidene i praksis deles i to hvis man kun skal ha halv dosering, utførte vi i tillegg analyser med prisen for en hel istedenfor en halv tablett, men dette hadde ingen innvirkning på rangeringa av resultatene. Analyser hvor hjertesvikt var med i analysen både som primær og sekundær hendelse, resulterte kun i endret kostnadseffektivitet for de to mest kostnadseffektive alternativene (tiazid mer kostnadseffektivt enn CCB).

Statiner synes å være kostnadsbesparende i alle risikogruppene med levetidsgevinster som varierte mellom 6 og 14 måneder. Livstidskostnadene var (diskontert) mellom -20 000 og +3 000 kroner for statiner sammenlignet med ingen behandling. Det er verdt å legge merke til at vi ikke har kunnet gjøre analyser av mereffekt og merkostnad av de patenterte statiner (for eksempel atorvastatin) fordi vi mangler kliniske studier med sammenligning av patenterte og ikke-patenterte statiner med hensyn til kliniske utfall.

Modellen beregner gjennomsnittseffekter i pasientgrupper som settes på en spesifisert behandling. Når en intervensjon gir for eksempel 6 levemåneder i en bestemt gruppe, betyr det ikke at alle i denne gruppen lever 6 måneder lengre. Modellanalysene viser at ca 40 % av pasientgruppene dør av andre årsaker enn hjerte- og karsykdom blant de som ikke får behandling. Pasienter som dør av andre årsaker før de får hjerte- og karsykdom, vil naturligvis ikke ha noen nytte (i form av levetid) av om de hadde fått forebyggende behandling. Gjennomsnittseffekten (eksempel: 6 måneder) skal således fordeles på de 60 % som potensielt kan ha effekt: $6 \text{ mndr} / 60 \% = 10 \text{ mnd}$. Det er heller ikke sikkert at alle de 60 % får samme effekt. Riktignok tyder angiografiske studier på at flertallet av pasienter som tar for eksempel statiner, har en effekt på blodårene (70), men det betyr ikke nødvendigvis at flertallet har effekt på overlevelse. Det er ikke mulig å fastslå utfra de kliniske studiene om få pasienter har en stor effekt eller mange pasienter har en liten effekt. I et folkehelseperspektiv er 6 måneders økning av forventet levealder en betydelig gevinst, men det er ikke åpenbart at den enkelte pasient synes 6 eller 10 måneder ekstra mange år inn i fremtiden, er en verdifull gevinst. Det er vanskelig å gi pasienter forståelig informasjon med de vanlige effektmål som number-needed-to-treat (NNT) (for en oversikt – se Wisløff (71)), men livsforlengelser synes å være lettere å forstå for legfolk (72). Våre resultater kan i en slik sammenheng gi mulighet til forståelig pasientinformasjon.

Et vesentlig poeng ved vurdering av medikamentell forebyggende behandling blant yngre asymptotiske individer, er at vi ikke kjenner effekten av langtids bruk. Hva betyr det f eks å stå på statinbehandling fra man er 50 år og kanskje 30 år fremover? Det har vi ikke data på og det er heller ikke sannsynlig at vi vil få det i form av randomiserte studier.

Metodeproblemer

Av mange grunner må resultatene av analysen tolkes med betydelig varsomhet. For det første er de fleste effektestimater bygget på studier fra andre land og til dels andre pasientgrupper enn de som analyseres i vår modell. Det er vanlig å anta at den relative risikoreduksjon er lite avhengig av det absolutte risikonivå, og vi har antatt en konstant relativ risikoreduksjon uansett kombinasjon av risikofaktorer (73). Dette er vanlig praksis når man tolker meta-analyser (4), men antagelsen om konstant relativ risikoreduksjon holder neppe under alle omstendigheter. De kliniske effektstudier som danner basis for alle våre analyser, har nesten alle en varighet på mindre enn 5 år (4). Leveårsgevinsten som genereres i løpet av 5 års behandling er imidlertid begrenset. Dersom en behandling for eksempel gir 6 måneders gjennomsnittlig livsforlengelse, vil mindre enn 10 % av dette stamme fra de første fem års behandling og det meste fra tiden etterpå. For denne tiden mangler vi empiriske data, og vi antar simpelthen at den relative risikoreduksjon holder seg konstant gjennom resten av simuleringskohortens livsløp. Denne antagelsen kalles i litteraturen "continuous benefit" (68), og behøver ikke være tilfelle. Dette kan bety at modellen i betydelig grad feilestimerer behandlingseffekter og kostnadsbesparelser. For eksempel har noen postulert at tiazidbehandling kan være diabetogen og dermed gi dårligere langtidseffekt enn hva de kliniske studiene skulle tilsi (74). De begrensninger som følger av studienes korte varighet gjelder imidlertid ikke bare medikamentell primærforebygging, men i enda større grad livsstilsintervensjoner. Når det gjelder sistnevnte type intervensjoner mangler i stor grad randomiserte studier. I den grad slike studier er gjort, er også disse av relativt kort varighet.

Effektstudiene som vi har oppsummert, har i liten eller ingen grad delt inn effekten etter forskjellige grupper (alder, kjønn osv.). Vi har derfor antatt samme relative effekt av medikamentene uansett kjønn og alder. Det er derfor rimelig å anta at noen grupper kan ha større og andre mindre effekt enn det modellen angir. Blant annet er det usikkert i hvilken grad kvinner og menn har samme effekt av alle medikamentene og om den relative effekten er den samme uavhengig av alder.

Vi har ikke lagt bivirkninger inn i modellen fordi vi benytter leveår som effektmål, og eventuelle fatale bivirkninger derfor vil fanges opp i de kliniske studiene med mindre de er sjeldne. Bivirkninger kan imidlertid medføre merkostnader, og dette er ikke fanget opp i modellen når det gjelder for eksempel statiner. I en oversiktsartikkel er det angitt at forekomsten av rhabdomyolyse ved statinbruk er ca 5 per 100.000 pasienter per år hvorav 10 % er fatale (75). Slike komplikasjoner er mest vanlig ved høydosebehandling. Dersom vi antar at 1 av 100.000 pasienter som bruker simvastatin får en fatal bivirkning, vil leveårstapet i gjennomsnitt være 0,15 dager dersom vi antar at pasienten ellers hadde hatt 40 gjenstående leveår. Inklusjon av rhabdomyolyse i en studie av 20 mg simvastatin ville derfor påvirke resultatene lite både hva angår kostnader og leveårsgevinster.

Vi har i modellen beregnet effekter utfra meta-analysenes resultater uansett om de er signifikante eller ikke. Dette er svært vanlig innen økonomisk evaluering. I de probabilistiske sensitivitetsanalyser har vi så belyst konsekvensene av denne usikkerheten og en rekke andre typer usikkerhet i modellanalysene. Det kommer tydelig fram i disse analysene at det er usikkerhet rundt hvor store kostnads- og effektforskjellene er mellom de ulike medikamentene. Resultatene er imidlertid ganske robuste med tanke på hvilke konklusjoner som kan trekkes. Det kan også se ut som om risikonivået påvirker kostnadseffektiviteten i mindre grad enn de andre parametrene da ”skyene” nesten dekker hverandre (se figur 1).

Analysene av kombinasjonsbehandling (tabell 11-14 og 17) er beheftet med betydelig usikkerhet. Det er viktig å merke seg at analysene er basert på en antagelse om multiplikativ effekt av de forskjellige medikamentene (76), hvilket er en antagelse som muligens ikke er korrekt. Så lenge det ikke er gjort studier på denne type sammenligninger, er det imidlertid vanskelig å si om effekten av hvert enkelt medikament blir redusert ved introduksjonen av flere medikamenter. I tillegg er det et problem at observasjonstid i studiene er relativt kort i forhold til at framskrivning av effekten gjøres for resten av livet.

Modellen er bygget på et vell av parametre, og verdien av disse er usikre. Usikkerheten i de relative risikoreduksjoner er allerede nevnt. Hertil kommer at insidensen av kardiovaskulære hendelser ikke er fullstendig kjent. Vi har her basert oss på norske og europeiske registerdata samt flere kliniske studier som gir informasjon om forløpet av kardiovaskulær sykdom. Alle disse data er imidlertid mer eller mindre usikre. Fordi Norsk Pasientregister (NPR) har vært anonymisert, har vi ikke hatt mulighet til å studere pasientforløp og kostnadene knyttet til dette. Vi har derfor vært henvist til å benytte ekspertvurderinger for å anslå helsetjenesteforbruket ved ulike kardiovaskulære hendelser og tilstander.

Usikkerheten i effektvurderinger er imidlertid ikke større enn usikkerheten som ligger til grunn for kliniske beslutninger om blodtrykks- eller lipidbehandling. Når en kliniker beslutter å iverksette en behandling (eventuelt la det være) må han/hun implisitt bygge på de

samme antagelsene for å tro at behandlingen skal være nyttig (eventuelt mindre nyttig) for pasienten.

Klinisk praksis

Resultatene i denne rapporten tyder på at simvastatin og ulike blodtrykksmedikamenter er kostnadseffektive eller endog kostnadsbesparende i relativt vide pasientgrupper. Dette betyr imidlertid ikke at alle i disse pasientgruppene *må* få behandling. Hvorvidt pasientene ønsker behandling som vil kunne forlenge livet med noen måneder vil avhenge av individuelle preferanser og valg. I en tid der pasientautonomi tillegges økende vekt, er det rimelig at pasienten involveres i valget så langt pasienten selv ønsker. Dette betinger imidlertid at pasientene får forståelig informasjon om den behandlingen som er aktuell. Nordisk forskning har vist at pasienter har problemer med å forstå effekter når de blir presentert som risikoreduksjoner (absolutt eller relativ risikoreduksjon, number-needed-to-treat)(77, 78). Derimot synes pasientene å kunne forstå begrepet livsforlengelse (72, 79).

Pasienters preferanser for behandling avhenger av om alle pasienter får en viss liten effekt (for eksempel 1 måneds livsforlengelse) eller om en mindre andel (for eksempel 1 av 50) får en stor effekt (for eksempel 50 måneder) (80). Dessverre kan man ikke ut fra de kliniske studier vurdere om alle pasientene får en liten effekt eller noen få får en stor effekt. Det er rimelig å tro at pasientene ønsker å få informasjon om denne type usikkerhet.

Valg av behandling bør også vurderes i et etisk perspektiv. Dersom alle pasientgrupper der blodtrykks- eller lipidbehandling er kostnadseffektiv skulle bli konsekvent gjennomført, ville dette bety at relativt store symptomfrie pasientgrupper blir stående på medikamentell behandling med de konsekvenser dette kan ha for oppfattelse av egen helse. For eksempel har det vært vist at dersom de europeiske SCORE retningslinjene ble gjennomført i Norge, vil det medføre at et betydelig økt antall personer vil bli gitt medikamentell behandling (81-83). Vi vet for lite om hvilke endringer det gir på populasjonsnivå at et høyt antall friske individer oppfatter seg selv som "syke".

Dessuten vil et betydelig høyere antall personer som skal ha medikamentell behandling med påfølgende kontroller medføre store organisatoriske endringer. Økt ressursbruk i form av tid brukt på pasientkontakter kan medføre at andre pasientgrupper i allmennpraksis får relativt sett et dårligere tilbud. De fordelingsmessige konsekvenser av økt tidsbruk ved primær forebygging har ikke vært vurdert i denne rapporten. Fra et etisk perspektiv må det derfor gjøres en vurdering av om den relativt beskjedne helsegevinst (noen måneder forlenget forventet levetid) på individnivå for lavrisikopersoner bør ha høyere prioritet enn alternativ tidsbruk anvendt på andre pasientgrupper som kanskje er sykere og har mer sammensatte behov (84).

Konklusjon

- Det er publisert relativt få økonomiske analyser av primærforebyggende tiltak mot hjerte- og karsykdom. En del studier finnes for kolesterolsenkende medikamenter, men her har prisen sunket betraktelig de siste årene, og de absolutte kostnadseffektivitetsestimaterne har derfor begrensa relevans i dag.
- Den helseøkonomiske modellanalysen viste at blodtryksmedikamenter, statiner og acetylsalisylsyre er kostnadsbesparende for de fleste personer over 40 år, uavhengig av hvilket risikofaktornivå de har.
- Kalsiumantagonister gir noe større leveårsgevinst enn tiazider og har høyere netto helse nytte.
- Kombinasjonsbehandling med kalsiumantagonister og tiazider er kostnadsbesparende sammenlignet med kun kalsiumantagonister.
- Kombinasjonsbehandling med kalsiumantagonister, tiazider og ACE-hemmere er kostnadsbesparende sammenlignet med kombinasjonsbehandling med kalsiumantagonister og tiazider

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

- Det mangler forskning på om noen statiner er mer effektive enn andre når det gjelder kliniske utfall.
- Det bør gjøres videre analyser på om andre blodtryks- og kolesterolsenkende medikamenter er kostnadseffektive sammenlignet med de som her er analysert
- Det bør gjøres mer aggregerte beregninger av samfunnets samlede kostnader og økte ressursbruk i primærlegetjenesten
- Det bør gjøres effektstudier av ikke-medikamentelle alternativer.
- Preferansemåling. Dersom medikamentelle intervensjoner har disse modellerte effektene på økt levetid, ønsker folk likevel å la seg kronisk medisinere?
- Av de antatte effekter er mindre enn 10 % av dokumentert fra klinisk kontrollerte studier, resten er fremskrivning av de effekter man observerer de første få år med behandling. Det er behov for studier der pasientene følges i mange år for å få bekreftet om de effekter modellen indikerer er reelle.
- Modellen bør utvides med livskvalitetsdata

-
- Systematiske litteraturstudier bør gjennomføres for å undersøke hvordan kostnadseffektiviteten endrer seg relativt for ulike pasient- og risikopopulasjoner.

Referanser

1. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I. Is opportunistic disease prevention in the consultation ethically justifiable? *BMJ* 2003; 327: 498-500.
2. Hartz I, Njolstad I, Eggen AE. Does implementation of the European guidelines based on the SCORE model double the number of Norwegian adults who need cardiovascular drugs for primary prevention? The Tromso study 2001. *Eur.Heart J.* 2005; 26: 2673-80.
3. Selmer R, Lindman AS, Tverdal A, Pedersen JI, Njolstad I, Veierod MB. [Model for estimation of cardiovascular risk in Norway]. *Tidsskr.Nor Laegeforen.* 2008; 128: 286-90.
4. Fretheim, A. and et.al. Primærforebygging av hjerte-karsykdom (upublisert). 2008.
5. Bjørndal, A., Hviding, K., Norderhaug, I. N., Nylund, H. K., Ormstad, S. S., Reinar, L. M., Seierstad, A., Vist, G. E., and Wisloff, T. Slik oppsummerer vi forskning Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2006. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.
6. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26: 733-44.
7. Kristiansen IS. Hvor mye bør samfunnet være villig til å betale for helseforbedringer? Verdien av liv og helse.Oslo: Helseøkonomisk forskningsprogram, Universitetet i Oslo 2003: 55-68.
8. Finansdepartementet. Veileder i samfunnsøkonomiske analyser. 2005.
9. Kristiansen IS, Gyrd-Hansen D. [Prioritization and health--should maximum-price life years be introduced?]. *Tidsskr.Nor Laegeforen.* 2007; 127: 54-7.
10. Sælensminde, K. Helseeffekter i samfunnsøkonomiske analyser. 2008; IS-1435: 1-32. Sosial- og helsedirektoratet, Sosial- og helsedirektoratet.
11. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. 1ed. Oxford University Press; 2006.
12. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press; 2006.

13. Wisløff, T., Selmer, R. M., Halvorsen, S., and Kristiansen, I. S. Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD). 2008.
14. Hjerte-, kar-, og slagregisteret - Helseregion vest. <http://www.uib.no/hks/> 2006. UIB. 14-8-2006.
15. Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag. <http://www.hunt.ntnu.no/index.php?side=pop/nt/voksne/fylke> 2006. NTNU. 14-8-2006.
16. Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B, Terent A. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke* 1997; 28: 2180-4.
17. Martens LL, Rutten FF, Erkelens DW, Ascoop CA. Cost effectiveness of cholesterol-lowering therapy in The Netherlands. Simvastatin versus cholestyramine. *American Journal of Medicine*.87(4A):54S-58S, 1989.
18. Martens LL, Guibert R. Cost-effectiveness analysis of lipid-modifying therapy in Canada: Comparison of HMG-CoA reductase inhibitors in the primary prevention of coronary heart disease. *Clin.Ther.* 1994; 16: 1052-62.
19. Hamilton VH, Racicot FE, Zowall H, Coupal L, Grover SA. The cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors to prevent coronary heart disease. Estimating the benefits of increasing HDL-C.[see comment]. *JAMA*.273(13):1032-8, 1995.
20. Perreault S, Hamilton VH, Lavoie F, Grover S. A head-to-head comparison of the cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors and fibrates in different types of primary hyperlipidemia. *Cardiovascular Drugs & Therapy*.10(6):787-94, 1997.
21. Pharoah PD, Hollingworth W. Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre-existing coronary heart disease: life table method applied to health authority population.[see comment]. *BMJ*.312(7044):1443-8, 1996.
22. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Norrie J, Pettitt D et al. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin.[see comment]. *BMJ*.315(7122):1577-82, 1997.
23. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Pettitt D, Norrie J et al. International economic analysis of primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in WOSCOPS. *Eur.Heart J.* 1999; 20: 263-8.
24. Perreault S, Hamilton VH, Lavoie F, Grover SA. Treating hyperlipidemia for the primary prevention of coronary disease: Are higher dosages of lovastatin cost-effective? *Arch.Intern.Med.* 1998; 158: 375-81.
25. Morris S, Godber E. Choice of cost-effectiveness measure in the economic evaluation of cholesterol-modifying pharmacotherapy. An illustrative example focusing on the primary prevention of coronary heart disease in Canada. *Pharmacoeconomics*.16(2):193-205, 1999.
26. Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, Payne N, Haq IU, Yeo WW et al. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment.[see comment]. *Heart (British Cardiac Society)*.82(3):325-32, 1999.

27. Caro JJ, Huybrechts KF, De Backer G, De Bacquer D, Closon MC. Are the WOSCOPS clinical and economic findings generalizable to other populations? A case study for Belgium. The WOSCOPS Economic Analysis Group. West of Scotland Coronary Prevention Study. *Acta Cardiologica*.55(4):239-46, 2000.
28. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Norrie J, Pettitt D et al. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin.[see comment]. *BMJ*.315(7122):1577-82, 1997.
29. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Dorais M. Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes : who should be treated? *Circulation*.102(7):722-7, 2000.
30. Grover SA, Paquet S, Levinton C, Coupal L, Zowall H. Estimating the benefits of modifying risk factors of cardiovascular disease: a comparison of primary vs secondary prevention. *Arch.Intern.Med*. 1998; 158: 655-62.
31. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, Williams LW, Hunink MGM, Goldman L et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann.Intern.Med*. 2000; 132: 769-79.
32. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Alexander CM, Weiss TW, Gomes DR. How cost-effective is the treatment of dyslipidemia in patients with diabetes but without cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2001; 24(1): 45-50.
33. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Dorais M. Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes : who should be treated? *Circulation*.102(7):722-7, 2000.
34. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Dorais M. Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes : who should be treated? *Circulation*.102(7):722-7, 2000.
35. Johannesson M. At what coronary risk level is it cost-effective to initiate cholesterol lowering drug treatment in primary prevention? *European Heart Journal*.22(11):919-25, 2001.
36. Lim SS, Vos T, Peeters A, Liew D, McNeil JJ. Cost-effectiveness of prescribing statins according to Pharmaceutical Benefits Scheme criteria. *Medical Journal of Australia*.Vol.175(9)(pp 459-464), 2001.Date of Publication: 05 NOV 2001. 2001: 459-64.
37. Russell MW, Huse DM, Miller JD, Kraemer DF, Hartz SC. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition in Canada. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*.8(1):9-16, 2001.
38. Van Hout BA, Simoons ML. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors: Whom to treat? *European Heart Journal*.Vol.22(9)(pp 751-761), 2001. 2001: 751-61.
39. Blake GJ, Ridker PM, Kuntz KM. Potential cost-effectiveness of C-reactive protein screening followed by targeted statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease among patients without overt hyperlipidemia. *American Journal of Medicine*.Vol.114(6)(pp 485-494), 2003.Date of Publication: 15 APR 2003. 2003: 485-94.
40. Caro JJ, Huybrechts KF, Klittich WS, Jackson JD, McGuire A. Allocating funds for cardiovascular disease prevention in light of the NCEP ATP III guidelines. *American Journal of Managed Care*.Vol.9(7)(pp 477-489), 2003.Date of Publication: 01 JUL 2003. 2003: 477-89.

41. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Norrie J, Pettitt D et al. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin.[see comment]. *BMJ*.315(7122):1577-82, 1997.
42. Grover SA, Ho V, Lavoie F, Coupal L, Zowall H, Pilote L. The importance of indirect costs in primary cardiovascular disease prevention: Can we save lives and money with statins? *Archives of Internal Medicine*.Vol.163(3)(pp 333-339), 2003.Date of Publication: 10 FEB 2003. 2003: 333-9.
43. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Dorais M. Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes : who should be treated? *Circulation*.102(7):722-7, 2000.
44. Cook JR, Yin D, Alemao E, Davies G, Krobot KJ, Veltri E et al. Cost-effectiveness of ezetimibe coadministration in statin-treated patients not at cholesterol goal: application to Germany, Spain and Norway. *Pharmacoeconomics*.22 Suppl 3:49-61, 2004.
45. Nagata-Kobayashi S, Shimbo T, Matsui K, Fukui T. Cost-effectiveness of pravastatin for primary prevention of coronary artery disease in Japan. *Int.J.Cardiol*. 2005; 104: 213-23.
46. Pilote L, Ho V, Lavoie F, Coupal L, Zowall H, Grover SA. Cost-effectiveness of lipid-lowering treatment according to lipid level. *Canadian Journal of Cardiology*.Vol.21(8)(pp 681-687), 2005. 2005: 681-7.
47. Milne RJ, Vander HS, Jackson RT. A predictive model of the health benefits and cost effectiveness of celiprolol and atenolol in primary prevention of cardiovascular disease in hypertensive patients. *Pharmacoeconomics*.12(3):384-408, 1997.
48. Montgomery AA, Fahey T, Ben Shlomo Y, Harding J. The influence of absolute cardiovascular risk, patient utilities, and costs on the decision to treat hypertension: a Markov decision analysis. *J.Hypertens*. 2003; 21(9): 1753-9.
49. Lindgren P, Fahlstadius P, Hellenius ML, Jonsson B, de Faire U. Cost-effectiveness of primary prevention of coronary heart disease through risk factor intervention in 60-year-old men from the county of Stockholm--a stochastic model of exercise and dietary advice. *Preventive Medicine*.36(4):403-9, 2003.
50. Annemans L, Lamotte M, Kubin M, Evers T, Verheugt FW. Which patients should receive aspirin for primary prevention of cardiovascular disease? An economic evaluation. *Int.J.Clin.Pract*. 2006; 60: 1129-37.
51. Lamotte M, Annemans L, Evers T, Kubin M. A multi-country economic evaluation of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24: 155-69.
52. Lamotte M, Pinol C, Brotons C, Annemans L, Guardiola E, Evers T et al. [Health economic evaluation of low-dose acetylsalicylic acid in the primary prevention of cardiovascular disease]. *Rev.Esp.Cardiol*. 2006; 59: 807-15.
53. Kinoshian BP, Eisenberg JM. Cutting into cholesterol. Cost-effective alternatives for treating hypercholesterolemia. *JAMA*.259(15):2249-54, 1988.
54. Kristiansen IS, Eggen AE, Thelle DS. Cost effectiveness of incremental programmes for lowering serum cholesterol concentration: is individual intervention worth while? *BMJ*.302(6785):1119-22, 1991.

55. Johannesson M, Agewall S, Hartford M, Hedner T, Fagerberg B. The cost-effectiveness of a cardiovascular multiple-risk-factor intervention programme in treated hypertensive men. *J.Intern.Med.* 1995; 237(1): 19-26.
56. Plans-Rubio P. Cost-effectiveness of cardiovascular prevention programs in Spain. *International Journal of Technology Assessment in Health Care.*14(2):320-30, 1998.
57. Lindholm L, Hallgren C-G, Boman K, Markgren K, Weinehall L, Ogren J-E. Cost-effectiveness analysis with defined budget: How to distribute resources for the prevention of cardiovascular disease? *Health Policy* 1999; 48: 155-70.
58. Clarke P, Gray A, Adler A, Stevens R, Raikou M, Cull C et al. Cost-effectiveness analysis of intensive blood-glucose control with metformin in overweight patients with Type II diabetes (UKPDS No 51) (DARE structured abstract). *Diabetologia* 2001; 44: 298-304.
59. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
60. Murray CJL, Lauer JA, Hutubessy RCW, Niessen L, Tomijima N, Rodgers A et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: A global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet.*Vol.361(9359)(pp 717-725), 2003.Date of Publication: 01 MAR 2003. 2003: 717-25.
61. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Annals of Internal Medicine.*Vol.142(5)(pp 323-332), 2005.Date of Publication: 01 MAR 2005. 2005: 323-32.
62. Lofroth E, Lindholm L, Wilhelmsen L, Rosen M. Optimising health care within given budgets: Primary prevention of cardiovascular disease in different regions of Sweden. *Health Policy* 2006; 75: 214-29.
63. Kohli M, Attard C, Lam A, Huse D, Cook J, Bourgault C et al. Cost effectiveness of adding ezetimibe to atorvastatin therapy in patients not at cholesterol treatment goal in Canada. *Pharmacoeconomics.* 2006; 24: 815-30.
64. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann.Intern.Med.* 2006; 144: 326-36.
65. Cost effectiveness of intensive treatment of hypertension. Based on presentations by Donald S. Shepard, PhD; and Dominic Hodgkin, PhD. *American Journal of Managed Care.*4(12 Suppl):S765-9; discussion S770, 1998.
66. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 720-6.
67. Fretheim, A. and et.al. Primærforebygging av hjerte-karsykdom (upublisert). 2008.
68. Drummond MF, Sculpher M, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddard GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. 2005.

69. Lindgren P, Fahlstadius P, Hellenius ML, Jonsson B, de Faire U. Cost-effectiveness of primary prevention of coronary heart disease through risk factor intervention in 60-year-old men from the county of Stockholm--a stochastic model of exercise and dietary advice. *Preventive Medicine*.36(4):403-9, 2003.
70. Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS. Preferences for 'life-saving' programmes: Small for all or gambling for the prize? *Health Econ*. 2008; 17: 709-20.
71. Wisløff T, Halvorsen PA, Kristiansen IS. Antall som må behandles (NNT) - misvisende, misforstått, misbrukt? *Tidsskr.Nor Laegeforen*. 2004; 124: 1926-9.
72. Dahl R, Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS, Nexoe J, Bo NJ. Can postponement of an adverse outcome be used to present risk reductions to a lay audience? A population survey. *BMC.Med.Inform.Decis.Mak*. 2007; 7: 8.
73. Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int.J.Epidemiol*. 2002; 31: 72-6.
74. Nguyen KN. [Are thiazides diabetogenic?]. *Tidsskr.Nor Laegeforen*. 1993; 113: 2587-9.
75. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am.J.Cardiol*. 2006; 97: 52C-60C.
76. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
77. Wisløff T, Halvorsen PA, Kristiansen IS. Antall som må behandles (NNT) - misvisende, misforstått, misbrukt? *Tidsskr.Nor Laegeforen*. 2004; 124: 1926-9.
78. Halvorsen PA, Kristiansen IS. Decisions on drug therapies by numbers needed to treat: a randomized trial. *Arch.Intern.Med*. 2005; 165: 1140-6.
79. Christensen PM, Brosen K, Brixen K, Andersen M, Kristiansen IS. A randomized trial of laypersons' perception of the benefit of osteoporosis therapy: number needed to treat versus postponement of hip fracture. *Clin.Ther*. 2003; 25: 2575-85.
80. Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS. Preferences for 'life-saving' programmes: Small for all or gambling for the prize? *Health Econ*. 2008; 17: 709-20.
81. Hartz I, Njolstad I, Eggen AE. Does implementation of the European guidelines based on the SCORE model double the number of Norwegian adults who need cardiovascular drugs for primary prevention? The Tromso study 2001. *Eur.Heart J*. 2005; 26: 2673-80.
82. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I. Is opportunistic disease prevention in the consultation ethically justifiable? *BMJ* 2003; 327: 498-500.
83. Selmer R, Lindman AS, Tverdal A, Pedersen JI, Njolstad I, Veierod MB. [Model for estimation of cardiovascular risk in Norway]. *Tidsskr.Nor Laegeforen*. 2008; 128: 286-90.
84. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I. Is opportunistic disease prevention in the consultation ethically justifiable? *BMJ* 2003; 327: 498-500.
85. Aurbach A, Russ W, Battagay E, Bucher HC, Brecht JG, Schadlich PK et al. Cost-effectiveness of ramipril in patients at high risk for cardiovascular events: a Swiss perspective. *Swiss Medical Weekly*.134(27-28):399-405, 2004.

86. Backhouse ME, Richter A, Gaffney L. Economic evaluation of ramipril in the treatment of patients at high risk for cardiovascular events. *Journal of Medical Economics*. Vol.3(97-109)(pp 97-109), 2000. 2000: 97-109.
87. Beard SM, Gaffney L, Backhouse ME. An economic evaluation of ramipril in the treatment of patients at high risk for cardiovascular events due to diabetes mellitus. *Journal of Medical Economics* 2001; 4: 199-205.
88. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Norrie J, Pettitt D et al. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin.[see comment]. *BMJ*.315(7122):1577-82, 1997.
89. Finkelstein EA, Troped PJ, Will JC, Palombo R. Cost-effectiveness of a cardiovascular disease risk reduction program aimed at financially vulnerable women: the Massachusetts WISEWOMAN project. *Journal of Womens Health & Gender-Based Medicine* 2002; 11(6): 519-26.
90. Hjalte K, Lindgren B, Persson U. Cost-effectiveness of simvastatin versus cholestyramine: results for Sweden. *Pharmacoeconomics*.1(3):213-6, 1992.
91. Hatzianreou EI, Koplan JP, Weinstein MC, Caspersen CJ, Warner KE. A cost-effectiveness analysis of exercise as a health promotion activity.[erratum appears in *Am J Public Health* 1989 Mar;79(3):273]. *American Journal of Public Health*.78(11):1417-21, 1988.
92. Lindholm LH, Johannesson M. Cost-benefit aspects of treatment of hypertension in the elderly. *Blood Pressure Supplement* 1995; 4: 11-4.
93. Lindholm L, Rosen M, Weinehall L, Asplund K. Cost effectiveness and equity of a community based cardiovascular disease prevention programme in Norsjo, Sweden. *J.Epidemiol.Community Health* 1996; 50: 190-5.
94. Lowensteyn I, Coupal L, Zowall H, Grover SA. The cost-effectiveness of exercise training for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*.Vol.20(3)(pp 147-155), 2000. 2000: 147-55.
95. Martens LL, Rutten FF, Erkelens DW, Ascoop CA. Clinical benefits and cost-effectiveness of lowering serum cholesterol levels: the case of simvastatin and cholestyramine in The Netherlands. *American Journal of Cardiology*.65(12):27F-32F, 1990.
96. Martens LL, Rutten FF, Erkelens DW, Ascoop CA. Cost effectiveness of cholesterol-lowering therapy in The Netherlands. Simvastatin versus cholestyramine. *American Journal of Medicine*.87(4A):54S-58S, 1989.
97. Rosen AB, Hamel MB, Weinstein MC, Cutler DM, Fendrick AM, Vijan S. Cost-effectiveness of full medicare coverage of angiotensin-converting enzyme inhibitors for beneficiaries with diabetes.[summary for patients in *Ann Intern Med*. 2005 Jul 19;143(2):I21; PMID: 16027445]. *Annals of Internal Medicine*.143(2):89-99, 2005.
98. Salkeld G, Phongsavan P, Oldenburg B, Johannesson M, Convery P, Graham-Clarke P et al. The cost-effectiveness of a cardiovascular risk reduction program in general practice. *Health Policy*.41(2):105-19, 1997.
99. Shepherd J. Economics of lipid lowering in primary prevention: lessons from the West of Scotland Coronary Prevention Study. [Review] [10 refs]. *American Journal of Cardiology*.87(5A):19B-22B, 2001.

100. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Norrie J, Pettitt D et al. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin.[see comment]. *BMJ*.315(7122):1577-82, 1997.
101. Spaans JN, Coyle D, Fodor G, Nair R, Vaillancourt R, Grover SA et al. Application of the 1998 Canadian cholesterol guidelines to a military population: Health benefits and cost effectiveness of improved cholesterol management. *Canadian Journal of Cardiology*.Vol.19(7)(pp 790-796), 2003.Date of Publication: 01 JUN 2003. 2003: 790-6.
102. Tsevat J. Impact and cost-effectiveness of smoking interventions. [Review] [35 refs]. *American Journal of Medicine*.93(1A):43S-47S, 1992.

Vedlegg

1 EKSKLUDERTE STUDIER

I tabell 22 er en oversikt over studiene som ble ekskludert på dette stadium og hvorfor.

Tabell 22

Studie	Årsak til eksklusjon
Aurbach (85)	Mer enn 50 % med tidligere hjerte-karsykdom
Backhouse (86)	Mer enn 50 % med tidligere hjerte-karsykdom
Beard (87)	Mer enn 50 % med tidligere hjerte-karsykdom
Caro (23)	Ikke egen studie (henter resultater fra Caro (88))
Finkelstein (89)	Intervensjon rettet mot underforsikrede kvinner –ikke relevant for Norge
Hjälte (90)	Ikke egen studie (henter resultater fra Hjälte 1991)
Hatziandreu (91)	Ikke relevant populasjon (ikke økt risiko for CVD)
Lindholm (92)	Ikke egen studie (henter resultater fra Johannesson 1993)
Lindholm (93)	Screening som intervensjon
Lowensteyn (94)	Ikke relevant populasjon (ikke økt risiko for CVD)
Martens (95)	Ikke egen studie (henter resultater fra Martens (96))
Rosen (97)	Intervensjonen relatert til full refusjon og Medicare i USA, irrelevant i Norge
Salkeld (98)	Intervensjon rettet mot leger og ikke pasienter
Sheperd (99)	Ikke egen studie (henter resultater fra: Caro (100))
Spaans (101)	Intervensjon mot Kanadisk militærpersonell
Tsevat (102)	Oversiktsartikkel, ingen egne analyser

2 CRITICAL REVIEW OF ECONOMIC EVALUATIONS⁵⁶⁷⁸

Validity (internal and external)

		Yes	Unclear	No	Not reported	Comments
Perspective	Is the perspective relevant? (<i>e.g.</i> societal perspective)					
Effects	Are all effects (positive and negative) included?					
"	Are all effects measured in a valid way?					
"	Are all effects evaluated in a valid way?					
Costs	Are all identified and included?					
"	Are all costs measured in a valid way?					
"	Are all costs evaluated in a valid way?					
Time dimension	Is the time dimension relevant? (both long enough and the same for costs & effects)					
"	Are future costs discounted properly?					
Uncertainty	Is the uncertainty around parameters evaluated properly in sensitivity analyses?					
Errors	Are there any obvious errors in the model/analysis?					

Describing questions (relevance for transferability)

P	What population is analysed?	
I	What intervention is analysed?	
C	What comparator is used?	
O	What outcome is used?	
S	What kind of economic evaluation is it? (<i>e.g.</i> CEA, CUA)	
B1	What method was used? (<i>e.g.</i> model, RCT <i>etc.</i>)	
B2	How long time analysed?	
B3	What is the discount rate?	
B4	What currency is used?	
B5	Which year are the costs from?	
B6	CUA: How is QALYs measured? (<i>e.g.</i> standard gamble, time trade off)	

⁵ "What will NHS EED abstracts tell me?" <http://www.york.ac.uk/inst/crd/nfaq11.htm>

⁶ Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic evaluations to the BMJ. *BMJ* 1996; 313: 275-283

⁷ Drummond MF, Sculpher MJ. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care*. Oxford University Press

⁸ Drummond, Richardson, O'Brien, Levine. Users' guide to the medical literature. *JAMA* 1997; 277; 1552-1557

Quality on the reporting

		Yes	Unclear	No	Not reported	Comments
R1	Is enough information about the costs reported? (source, price, amount)					
R2	Are costs and effects presented separately?					
R3	Are enough details about the model/method presented? (reproducibility)					
R4	Have the authors in a satisfactory way accounted for the uncertainty in the uncertain parameter estimates?					
R5	Is the answer to the objective presented?					
R6	Are the conclusions in accordance with the analysis?					
R7	Is the conclusion followed by appropriate warnings?					

Reporting

In addition, central results must be reported from the studies. It can be costs and effects for different strategies, and in addition an aggregated measure like costs per life year gained.

	Effects	Costs	Cost-effectiveness
Strategy 1			
Strategy 2			
Incremental			

3 FORKORTELSER

- VL Vunne leveår
QALYs Quality adjusted life years (kvalitetsjusterte leveår)
CCB Kalsiumantagonister
ACE-hemmer
ARB Angiotensin receptor blokker
ASA Acetylsalisylsyre
NOK Norske kroner
GBP Pounds sterling (britiske pund)

4 LITTERATURSØK

HjerteKarAlternativEconomicsEmbaseRev

For Lise og Ivar 6 september 2005 sist utført 15 februar 2007 EB

1. Socioeconomics/

2. Cost benefit analysis/
3. Cost effectiveness analysis/
4. Cost of illness/
5. Cost control/
6. Economic aspect/
7. Financial management/
8. Health care cost/
9. Health care financing/
10. Health economics/
11. Hospital cost/
12. Cost minimization analysis/
13. (fiscal or financial or finance or funding).tw.
14. (low adj cost).tw.
15. (high adj cost).tw.
16. (health?care adj cost\$).tw.
17. (cost adj (estimate\$ or variable\$)).tw.
18. (cost adj effectiveness).tw.
19. (unit adj cost\$).tw.
20. (economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.
21. resource allocation/
22. or/1-21
23. Exercise/ or Diet/ or Diet, Reducing/ or Weight Loss/ or Smoking cessation/ or Weight Reduction/
24. (physical adj activity).tw.
25. Complementary Therapies/
26. ((complementary or alternative) and (therap\$3 or medicine)).tw.
27. or/23-26
28. Cardiovascular Diseases/
29. Heart Diseases/ or Heart Arrest/
30. Heart Failure, Congestive/ or exp Angina Pectoris/
31. Coronary Disease/
32. Myocardial Ischemia/ or Myocardial Infarction/ or Shock, Cardiogenic/ or exp Myocardial Revascularization/
33. Cerebrovascular Disorders/
34. Cerebrovascular Accident/
35. Cerebral Hemorrhage/ or Brain Ischemia/ or Intracranial Hemorrhage/ or Cerebral Hemorrhage/
36. exp Brain Infarction/ or exp Cerebral Arterial Disease/ or exp "Intracranial Embolism and Thrombosis"/ or exp Cerebral Infarction/
37. Death/ or Death, Sudden/
38. or/28-37
39. pc.fs.
40. 38 and 39
41. 22 and 27 and 40
42. (cost\$4 or economic\$ or pric\$3 or financ\$3 or fund\$4 or resource\$ or prevent\$).ti.
43. 41 and 42

HjerteKarAlternativEconomicsRev (Medline)

For Lise og Ivar 6 september 2005 sist utført 15 februar 2007 EB

1. Economics/
2. "costs and cost analysis"/
3. Cost allocation/
4. Cost-benefit analysis/
5. Cost control/
6. Cost savings/
7. Cost of illness/
8. Cost sharing/
9. "deductibles and coinsurance"/
10. Medical savings accounts/
11. Health care costs/
12. Direct service costs/
13. Drug costs/
14. Employer health costs/
15. Hospital costs/
16. Health expenditures/
17. Capital expenditures/
18. Value of life/
19. exp economics, hospital/
20. exp economics, medical/
21. Economics, nursing/
22. Economics, pharmaceutical/
23. exp "fees and charges"/
24. exp budgets/
25. (low adj cost).tw.
26. (high adj cost).tw.
27. (health?care adj cost\$).tw.
28. (fiscal or funding or financial or finance).tw.
29. (cost adj (estimate\$ or variable\$)).tw.
30. (cost adj effectiveness).tw.
31. (unit adj cost\$).tw.
32. (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.
33. or/1-32
34. Exercise/ or Diet/ or Diet, Reducing/ or Weight Loss/ or Smoking cessation/
35. (physical adj activity).tw.
36. Complementary Therapies/
37. ((complementary or alternative) and (therap\$3 or medicine)).tw.
38. or/34-37
39. Cardiovascular Diseases/

40. Heart Diseases/ or Heart Arrest/
41. Heart Failure, Congestive/ or exp Angina Pectoris/
42. Coronary Disease/
43. Myocardial Ischemia/ or Myocardial Infarction/ or Shock, Cardiogenic/ or exp Myocardial Revascularization/
44. Cerebrovascular Disorders/
45. Cerebrovascular Accident/
46. Cerebral Hemorrhage/ or Brain Ischemia/ or Intracranial Hemorrhage/ or Cerebral Hemorrhage/
47. exp Brain Infarction/ or exp Cerebral Arterial Disease/ or exp "Intracranial Embolism and Thrombosis"/ or exp Cerebral Infarction/
48. Death/ or Death, Sudden/
49. or/39-48
50. pc.fs. or (prevent\$ or prophyla\$.tw.
51. 49 and 50
52. 33 and 38 and 51

Antall refs 1980-2007 uke 1 februar: 276 (2006-2007 uke 1 februar: 19)

HjerteKarMedikamEconomics Embase Rev

For Lise og Ivar 6 september 2005 sist utført 15 februar 2007 EB

1. Socioeconomics/
2. Cost benefit analysis/
3. Cost effectiveness analysis/
4. Cost of illness/
5. Cost control/
6. Economic aspect/
7. Financial management/
8. Health care cost/
9. Health care financing/
10. Health economics/
11. Hospital cost/
12. Cost minimization analysis/
13. (fiscal or financial or finance or funding).tw.
14. (low adj cost).tw.
15. (high adj cost).tw.
16. (health?care adj cost\$).tw.
17. (cost adj (estimate\$ or variable\$)).tw.
18. (cost adj effectiveness).tw.
19. (unit adj cost\$).tw.
20. (economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.
21. resource allocation/
22. or/1-21
23. Antihypertensive Agent/
24. Adrenergic beta-Antagonists/
25. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/
26. Calcium Channel Blockers/
27. exp Diuretics/
28. Anticholesteremic Agents/
29. Hydroxymethylglutaryl Coenzyme a Reductase Inhibitor/
30. Antilipemic Agents/
31. statin\$1.tw.
32. ((lipid-lowering or (lipid adj lowering) or cholesterol-lowering or (cholesterol adj lowering)) and (agent\$1 or drug\$1)).tw.
33. Hypoglycemic Agent/
34. ((Antidiabetic or Hypoglycemic\$1) and (drug\$1 or agent\$1)).tw.
35. Platelet Aggregation Inhibitors/
36. aspirin/
37. or/23-36
38. 37 and dt.fs.
39. Cardiovascular Diseases/
40. Heart Diseases/ or Heart Arrest/
41. Heart Failure, Congestive/ or exp Angina Pectoris/
42. Coronary disease/
43. Myocardial Ischemia/ or Myocardial Infarction/ or Shock, Cardiogenic/ or exp Myocardial Revascularization/
44. Cerebrovascular Disease/

45. Cerebrovascular Accident/
46. Cerebral Hemorrhage/ or Brain Ischemia/ or Intracranial Hemorrhage/ or Intracranial Aneurysm/
47. exp Brain Infarction/ or exp Cerebral Arterial Disease/ or exp "Intracranial Embolism and Thrombosis"/ or exp Cerebral Infarction/
48. Death/ or Death, Sudden/
49. or/39-48
50. 49 and pc.fs.
51. 22 and 38 and 50
52. (cost\$4 or economic\$ or pric\$3 or financ\$3 or fund\$4 or resource\$ or prevent\$).ti.
53. 51 and 52
54. (cost\$4 or economic\$ or pric\$3 or financ\$3 or fund\$4 or resource\$).ti.
55. 53 and 54

Antall refs 1980-2007 uke 6: 270 (2006-2007 uke 6: 39)

HjerteKarMedikamEconomicsRev (Medline)

For Lise og Ivar 6 september 2005 sist utført 15 februar 2007 EB

1. Economics/
2. "costs and cost analysis"/
3. Cost allocation/
4. Cost-benefit analysis/
5. Cost control/
6. Cost savings/
7. Cost of illness/
8. Cost sharing/
9. "deductibles and coinsurance"/
10. Medical savings accounts/
11. Health care costs/
12. Direct service costs/
13. Drug costs/
14. Employer health costs/
15. Hospital costs/
16. Health expenditures/
17. Capital expenditures/
18. Value of life/
19. exp economics, hospital/
20. exp economics, medical/
21. Economics, nursing/
22. Economics, pharmaceutical/
23. exp "fees and charges"/
24. exp budgets/
25. (low adj cost).tw.
26. (high adj cost).tw.
27. (health?care adj cost\$).tw.
28. (fiscal or funding or financial or finance).tw.
29. (cost adj (estimate\$ or variable\$)).tw.
30. (cost adj effectiveness).tw.
31. (unit adj cost\$).tw.
32. (economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.
33. or/1-32
34. Antihypertensive Agents/
35. Adrenergic beta-Antagonists/
36. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/
37. Calcium Channel Blockers/
38. exp Diuretics/
39. Anticholesteremic Agents/
40. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/
41. Antilipemic Agents/
42. statin\$1.tw.
43. ((lipid-lowering or (lipid adj lowering) or cholesterol-lowering or (cholesterol adj lowering)) and (agent\$1 or drug\$1)).tw.
44. Hypoglycemic Agents/
45. ((Antidiabetic or Hypoglycemic\$1) and (drug\$1 or agent\$1)).tw.

46. Platelet Aggregation Inhibitors/
47. aspirin/
48. or/34-47
49. 48 and tu.fs.
50. Cardiovascular Diseases/
51. Heart Diseases/ or Heart Arrest/
52. Heart Failure, Congestive/ or exp Angina Pectoris/
53. Coronary Disease/
54. Myocardial Ischemia/ or Myocardial Infarction/ or Shock, Cardiogenic/ or exp Myocardial Revascularization/
55. Cerebrovascular Disorders/
56. Cerebrovascular Accident/
57. Cerebral Hemorrhage/ or Brain Ischemia/ or Intracranial Hemorrhage/ or Cerebral Hemorrhage/
58. exp Brain Infarction/ or exp Cerebral Arterial Disease/ or exp "Intracranial Embolism and Thrombosis"/ or exp Cerebral Infarction/
59. Death/ or Death, Sudden/
60. or/50-59
61. 60 and pc.fs.
62. 33 and 49 and 61

Antall refs 1980-2007 uke 1 februar: 551 (2006-2007 uke 1 februar: 41)

Refman database for 2006-2007 (søkt 15. februar 2007):

"cvd_econ_searched_150207"

Refman database for 1980-2007 (søkt 15. februar 2007): "hjer-

te_kar_økonomi_1980-2007"

Elisabeth Buntz

ebuntz@icons.no

90 17 92 15

5 SKJEMAER FOR INKLUSJON

Validity (internal and external)	740 Blake	
Perspective	Is the perspective relevant? (<i>e.g.</i> societal perspective)	Yes (Stated societal ,but productivity loss not included)
Effects	Are all effects (positive and negative) included?	Unclear (Effects seem to be chosen arbitrarily)
"	Are all effects measured in a valid way?	Yes
"	Are all effects evaluated in a valid way?	Unclear (How long does it last?)
Costs	Are all costs identified and included?	No (Not for this perspective)
"	Are all costs measured in a valid way?	Yes (Mostly from other studies)
"	Are all costs evaluated in a valid way?	No (Lifetime costs for all 5.year survivors?)
Time dimension	Is the time dimension relevant? (both long enough and the same for costs & effects)	Effects: unclear
"	Are future costs discounted properly?	Yes
Uncertainty	Is the uncertainty around parameters evaluated properly in sensitivity analyses?	No (only one-way and three-way)
Errors	Are there any obvious errors in the model/analysis?	No
Describing questions (relevance for transferability)		
P	What population is analysed?	US-pop., mean 58 years, men, No CVD
I	What intervention is analysed?	Statin / C-reactive protein screening
C	What comparator is used?	Usual care
O	What outcome is used?	QALY
S	What kind of economic evaluation is it? (<i>e.g.</i> CEA, CUA)	CUA
B1	What method was used? (<i>e.g.</i> model, RCT <i>etc.</i>)	Markov model
B2	How long time analysed?	Costs: life-long, effects: unclear
B3	What is the discount rate?	3 % (costs & effects)
B4	What currency is used?	\$ (US dollar)
B5	Which year are the costs from?	2000
B6	CUA: How is QALYs measured? (<i>e.g.</i> standard gamble, time trade off)	See ref 25, 26, 27
Quality on the reporting		
R1	Is enough information about the costs reported? (source, price, amount)	Yes (Not explicit values for age- and sex-specific costs)
R2	Are incremental costs and effects presented separately?	Yes
R3	Are enough details about the model/method presented? (reproducibility)	No
R4	Have the authors in a satisfactory way accounted for the uncertainty in the uncertain parameter estimates?	Yes
R5	Is the answer to the objective presented?	Yes (No explicit objective)
R6	Are the conclusions in accordance with the analysis?	Yes
R7	Is the conclusion followed by appropriate warnings?	Yes
Reporting		
	Effects of treatment	12.3 QALYs/14.0 QALYs
	Effects of control	12.2 QALYs/13.9 QALYs
	Costs of treatment	\$21100/\$22000
	Costs of control	\$9500/\$7500
	Incremental Effects	0.119QALYs/0.085 QALYs
	Incremental Costs	\$11600/\$14500

Cost-effectiveness

\$/QALY: ca 100 000 / ca 170 000

589 Caro	298 Caro	461 Caro	27/57 Caro
NHS	NHS	Belgian health insurance	No (third party payer)
Unclear (Restricted to one study only)	No (only 5 years follow-up),(Restricted to one study only)	Unclear (Restricted to one study only)	No (only 5 years follow-up),(Restricted to one study only)
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
No (costs only until first admission)	No (costs only until first admission)	No (costs only until first admission)	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
Not followed lifelong	Not followed lifelong	Not followed lifelong	Not followed lifelong
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	No
No	No	No	No
Scottish men 45-64 years	Scottish men 45-64 years	Belgian men 45-64 years	Scottish men 45-64 years
Pravastatin 40	Pravastatin 40	Pravastatin 40	Pravastatin 40
no primary prevention (dietary advice)	no primary prevention (dietary advice)	no primary prevention (dietary advice)	no primary prevention (dietary advice)
LYG	LYG	LYG	LYG
CEA	CEA	CEA	CEA
Model based on one RCT (Markov)	Markov model	Markov model	Markov model
E: life-long (?), C: until first admission	E: 5years, C: until first event	E: life-long, C: until first event	5 years
6 % (costs & effects)	6 % (costs & effects)	5 % (costs & effects)	3 % (costs & life years)
£ (Pounds)	£ (Pounds)	€ (Euros) (from BEF)	\$ (US dollar)
1996	1996	1998	1998
N:A:	N:A:	N:A:	N.A.
Yes	Unclear	Yes	Yes
Yes	No	No	Yes
Yes	Yes	Yes	Almost
Yes	No thorough presentation of sensitivity analyses	No thorough presentation of sensitivity analyses	No
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
0.2460 LYG		0.3104 LYG	,9794 - 2,3502
0		0	,9291 - 2,3486
£1997.3401		3 870 €	,4364 - 19228 \$
0		0	,0038 - 19373 \$
0.2460 LYG		0.3104 LYG	,014 - ,503 LYG
£1997.3401		3 870 €	-145 - 4326 \$
20375 £/LYG	8297 £/LYG (undiscounted)	29900 €/LYG	(-289 - 306508) \$/LYG

57 Clarke	33 Cook	468 Grover	359 Grover
No (health care purchaser (only direct costs))	No (health insurance perspective (Government in Norway and Spain))	No (third party payer)	No (third party payer)
Yes	Unclear (based on ref 14)	Unclear (see ref 9)	Unclear (see ref 9)
Yes	Yes	Unclear (see ref 9)	Unclear (see ref 9)
Yes	Yes (projections from lipid-lowering)	Unclear (see ref 9)	Unclear (see ref 9)
Unclear (only during follow-up?)	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes (US and Canada), No (Europe)
Yes	Yes	Yes	Yes
Effects: life-long, costs: unclear	Unclear whether costs are for more than two years	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	No (only one-way)	No (very sparse)	No
No	No	No	No
Diabetics 25-65 years, glucose>6mmol/l	Diabetics (German, spanish and Norwegian population)	diabetics, men&women 40-70 years	diabetics vs non-diabetics
Metformin	Ezetimibe+statin	Simvastatin (different doses as in 4S)	Simvastatin (different doses as in 4S)
Conventional treatment (primarily diet)	statin	No treatment	No treatment
LYG	LYG	LYG	LYG
CEA	CEA	CEA	CEA
RCT with projections after end of trial	Markov model	model (see ref 9)	Markov model
1 year	Effects: life-long, costs: Two years???	Unclear (see ref 9)	Life-long
6 % (costs)	3 % (costs & benefits)	5 % (costs & benefits)	3 % (costs & benefits)
£ (Pounds)	€ (Euros)	\$ (US dollar)	\$ (US dollar)
1997	2004	1996	1998
N.A.	N:A:	N.A.	N.A.
Yes	Yes	No	No
Yes	No (not costs)	No (not costs)	No (not costs)
Yes	Yes	No (maybe more in ref 9)	No (maybe more in ref 9)
Yes	No (only one-way)	No	No
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	To some extent
11,7 LYG			
11,3 LYG			
5635 £			
5893 £			
0,4 LYG	0,02 LYG	0.16-5.4	0.54-5.36
-258 £			
Cost saving	19013 €/LYG	4000-116000 \$/LYG	5036-14156 \$/LYG

79 Grover	85 Hamilton	896 Hatziaandreu	177 Herman
Yes (Societal perspective)	Yes (Societal perspective)	Yes (indirect costs included)	Yes (Societal perspective, but indirect costs not included)
Unclear (see ref 8)	Yes	Exercise will probably affect more than CHD and injuries	Yes
Unclear (see ref 8)	Yes	No (some QALYs seem a bit arbitrary)	Yes
Unclear (see ref 8)	Unclear how the transaction between cholesterol reduction/increase and clinical outcomes is modelled	Yes	Yes
Yes	Unclear whether all relevant indirect costs are included	Yes	Yes
Yes	Yes	No (cost of the intervention is very approximate)	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	No (only followed until they are 65 years)	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	No	No	Yes
No	No	No	No
Patients with significant hyperlipidemia	Men and women 30-70 years	35-year-old men	>25 years with glucose intolerance
Atorvastatin calcium (10 mg/d)	Lovastatin 20mg	Exercise	Metformin (850/1700mg) or lifestyle intervention
		No exercise	Placebo and standard lifestyle recommendations
LYG	LYG	QALY+LYG	QALYs
CEA	CEA	CUA	CUA
Markov model		Easy model?	Markov model
Life-long		30 years	Lifetime
3 % (costs & benefits)	5 % (costs & benefits)	3 % (costs & benefits)	3 % (costs & benefits)
CAD (Canadian dollars)	CAD (Canadian dollars)	\$ (US dollars)	\$ (US dollars)
2000	1992-1993	1985	2000
N.A.	N.A.	See ref 12	Quality of well-being-index
No	No	Yes	Yes
Yes	No, only effects and "lifetime costs of statin therapy"	Yes	Yes
No (maybe more in ref 8)	No	Yes	No (see technical report at www.annals.org)
No	No	No	Yes
Yes	Yes, if DBP>80mmHg is "high blood pressure"	Yes	Yes
Yes	Yes, at least for men	Yes	Yes
No	No	Yes	Yes
		0,7405	L: 10.89, M: 10.45
		1,2703	10,32
		31788	
		25790	
1.93-4.90	0.23-2.03 LYG	0,5298 QALYs	L: 0.57 QALY, M: 0.13 QALY
-50900-4600		5998	L: 4967\$, M: 3748\$
cost-saving in most alternatives	20882-155891 CAD/LYG	11313 \$/QALY	L: 8790\$/QALY, M: 29900\$/QALY

347 Johannesson	428 Johannesson	25 Kinosian	671 Kristiansen
Yes (Societal perspective), but no indirect costs included because of age...	Yes (societal)	Yes (Society)	No (only health care costs)
They assume relationship to clinical outcomes	Yes? (stroke not included)	No, They assume relationship to coronary mortality. They also don't include life-year gain beyond the end of trial.	They assume relationship to clinical outcomes
No (assumptions not confirmed by data)	Yes	No (assumptions not confirmed by data)	No (assumptions not confirmed by data)
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
No	Yes	No (they don't incorporate reduced mortality from events that don't lead to death within the trial period)	Unclear (only 20 years??)
Yes	Yes	Yes	Yes
Usikker	No (only one-way)	No (only one-way)	No (only one-way)
No	No	No	No
Male, 66 years, treated hypertension and Diabetes or smoking or chol>6,5mmol	men and women (35, 40, ..., 70 years)	Hypercholesterolemic men, mean age 48	Nowregian men 40-49 years
Multifactorial intervention programme	Cholesterol-lowering drug treatment for 5 years (40 mg Pravastatin)	Cholestyramine resin OR colestipol OR oat bran	Lipid-lowering drug and diet
Conventional treatment	no treatment	??	diet
LYG	QALYs	LYG	QALYs
CEA	CUA	CEA	CUA
Model based on RCT and Logistic risk functions	Markov model	Simulations based on an RCT	Calculations based on observational study
3 years	Lifetime or 110 years	Treatment: 7 years	20 years????
5 % (costs & benefits)	3 % (costs & benefits)	5 % (costs & benefits)	7 % (costs & benefits)
SEK	SEK	\$ (US dollar)	£ (GBP)
1991	1999	1985	1990
N.A.	See ref 32-34	N.A.	Arbitrarily assumed
Yes	Yes	Almost (complete in references?)	Yes
Yes	No	No, not effects	Yes
No	No	No	Yes
Yes	Yes	No, arbitrarily chosen sensitivity analyses	No, only those who are assumed to have the biggest impact
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	No	Yes	Yes
			0,025
			0,021
			496
			194
,0944 LYG		0,083420776	,004 QALYs
399 SEK		\$1412, \$852, \$249 respectively	302
4000 SEK/LYG		\$117400, \$70900, \$17800 respectively	125900 £/QALY

55 Lim	742 Lindgren	289 Lindholm	357/790 Lowensteyn
health system perspective	Yes (direct and indirect costs)	No (seems not to include indirect costs)	No (no indirect costs)
Yes	Yes	Unclear (partly based on assumptions?)	Yes
Yes	Yes	Yes	Probably (refer to CDLE model)
Yes	Yes	Yes	Transaction to mortality based on assumptions??
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Unclear, see ref 35
Yes	Yes	Yes	Yes
No, only 20 years	Yes	Unclear	Yes
Yes	Yes	Yes	No
No	No, very sparse	No	No (only one-way)
No	no	No	No
Men and women 25-85 years	Swedish 60-year olds	Male?	35-74 year old Canadian men and women
Pravastatin (40 mg/day)	Diet, exercise OR diet and exercise	Hypertension, Cholesterol-lowering drugs	Exercise training
?????	control		without exercise training
LYG	LYG	LYG	LYg
CEA	CEA	CEA	CEA
CHD prevention model (see ref 5)	Markov model	Simple simulation model	Model based on multivariate logistic regression
20 years	Until death or 109 years old	??	until death or 102 years
3 % (costs & benefits)	3 % (costs & benefits)	5 % (costs & benefits)	???
AUD (Australian dollars)	SEK	€	\$ (US dollars)
1999	2000	1996	1996
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
No	Yes	Yes	No, see ref 35
No, only aggregated	Yes	No	No
No	No	No	No
No	No	No	No
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes
	82,78125		
	82,68125		
	8024,375		
	8004,2375		
	0,1		
	20,1375		
89000 / 110 000 AUD/LYG	201,375	Hypertension: 17000-500000€, Cholesterol-lowering drugs: 53000-800000€/LYG	345-87166 \$/LYG

Løfroth 36/952	Malik 438	Martens 334	Martens 667
Societal	health systems perspective	Not stated, indirect costs not included	Not stated, indirect costs not included
Yes	yes?	?	?
Yes	yes?	No (indirect measures)	No (indirect measures)
QALY weights from lit.	They assume that primary and secondary prevention have the same effect	NA	-F30??
Yes	No	Yes	Yes
Estimate for advice on smoking. Costs for statins reduced too much?	yes?	?	?
?	na		
Yes	Yes		
	5 years and life time		
Yes	unclear whether the relevant data are discounted	Yes	Yes
Yes	No, only one-way	No	No
Estimate for advice on smoking	No	Indirect effect measure	Indirect effect measure
General population in regions of sweeden	Hypertensive patients with diabetes + one risk factor	Canadian population	Dutch population
smoking cessation, blood pressure lowering drugs, statins (for 5 years)	Ramipril	Cholesterol lowering dugns (Fluvastatin, Simvastatin)	Simvastatin and Cholestyramine
???	placebo	no treatment	LE/LYS
QALYs	LYG	LY	Cost per LY
CUA	CEA	CEA	CEA
Deterministic state transition model (Markov) with input from RCT	Life table method with data from HOPE	Mathematical model	Model, not based on RCT
70 years (until death or 110 years)	5 & 20 years	?	?
3 %	6 % & 0 %		5 % 5 %
Euro	£	\$(Canadian?)	NLG
2000	?		1993 1988
From literature, method not given	NA	NA	NA
Yes	yes	No	No
Yes	No	Yes	No
Yes	No	No	No
Yes	yes	No	No
Yes	yes	Yes	Yes
Yes	yes	They claim that it is more cost-effective with fluvastatin than the other statins, however, no comparing analyses are performed	They claim that it is more cost-effective with fluvastatin than the other statins, however, no comparing analyses are performed
Yes	yes	Yes	Yes
Table 5 and appendix A		Table III	Fig 3 and 4
Table 5 and appendix A		Table III	Fig 3 and 4
Table 5 and appendix A		Table III	Fig 3 and 4
Table 5 and appendix A		Table III	Fig 3 and 4
Table 5 and appendix A		Table III	Fig 3 and 4
Table 5 and appendix A		Table III	Fig 3 and 4
Table 5 and appendix A	fig 1 5300£/LYG	Table III	Fig 3 and 4

Milne 76/351	Montgomery 364	Morris 487	Murray 66/371
Societal, but no indirect costs	Health services perspective	health service perspective	Health systems perspective
Recurrent events are excluded	Yes	yes	Yes
No (indirect measures)	Yes	No	Yes
Yes	No, "Any second cardiovascular event is fatal"	No	Yes
Recurrent events are excluded. Costs of care after stroke is excluded	?	Yes?	No, cost-savings related to prevention of CVD not included
Yes	?	Yes?	Y
	?	?	Y
		Only until 75 years	Y
Costs: 5 years			
Benefits: life-long	?	Yes	Yes
Yes	Yes	No	Yes
No		No	No
Hypertensive patients	Hypothetical cohort high and low risk		General pop globally
Antihypertensives (celiprolol and Atenolol) 5 years treatment	Antihypertensive drugs (types not given?)	Cholesterol lowering drugs (fluvastatin, atorvastatin different dose)	Population based interventions, individual based interventions, ASA/Statins/Antihypertens.
LYS	"non-treatment"	no therapy	No intervention??
Cost per LY (reported)		life year gained	DALY
CEA	CUA	CEA	CUA
Epidemiological Model, effect on chol levels (indirect benefits)	Markov model, intermediate health outcomes (%red in Cholesterol)		Population model PopMod with input from RCT
Life-long		Until 75 years or death	
5 %	Cost: 6 %, effects: 1,5 %	6 %	3 %
\$NZ	£	Can \$	Int \$
1997	2002	1997-1998	2000
??QALY adjustment mentioned, but..not used)	Standard Gamble	NA	PTO (not given?)
No	No (but they refer to appendices)	No	No
Yes ?	Yes	Yes	y
No	No	No	No, cost and effects are reported at aggregated level
Yes	?	No	y
Yes	Yes	Yes	y
Yes	Yes	?	y
Yes	Yes	Yes	y
Table VII	Table 2	Table 3	Table 2 etc
Table VII	Table 2	Table 3	Table 2 etc
Table VII	Table 2	Table 3	Table 2 etc
Table VII	Table 2	Table 3	Table 2 etc
Table VII	Table 2	Table 3	Table 2 etc
Table VII	Table 2	Table 3	Table 2 etc
Table VII	Table 2	Table 3	Table 2 etc

Nagata-Kobayashi 55	Perreault 78	Perreault 311	Pharoah 631/325
Health systems perspective	They say societal perspective, but have no information on indirect costs	Societal perspective, but have no information on indirect costs	health service perspective
Yes	Yes?	Yes	Yes
Yes	NO indirect benefits	NO indirect benefits	Yes
Yes	NA	NA	NA
Yes	Yes?	?	Yes
YES?	?	?	Yes
		?	
Unclear	Yes	Yes	No, only 10 years
?	Not explained?	Not explained?	YES
Yes	No	No	YES
No			
Gen pop Japan	Gen pop + familar hyperlipidemia!!	Gen pop	Gen population district in UK
Cholesterol-lowering drugs (pravastatin)	Statin and fibrates	Lovastatin different ndoses	Statins
No intervention?? (all had tried lifestyle interventions)	???	???	
QALY	LYS	LYS	life year saved
CUA	CEA	CEA	CEA
State transit model (Markov), input from RCT	CHD prevention computer model	CHD prevention computer model	Life table methods + data from RCT
???	Until death		10 years
?		5 %	5 %
Yen	Can \$	Can \$	£
2002		1992	1992 Not given
Time trade-off (Japanese EuroQol)	NA	NA	NA
Yes	Yes?	No	YES
Y	No	NO! (not costs)	YES
Y	No	No	YES
Y	?	?	YES
Y	No, this is not a head-to-head-trial	No?	YES
Y	Yes?	no?	YES no those with the most benefit is not necessarily those that are most cost-effective
Y	No	No	YES
Table 3+			Table 8
Table 3+			Table 8
Table 3+			Table 8
Table 3+			Table 8
Table 3+			Table 8
Table 3+			Table 8
Table 3+			Table 8
Table 3+	16955-73632 \$/LYG	11040-52463 \$/LYG	Table 8

Pickin 489	Pilote 2	Plans-rubio 15	Prosser 284
Health systems perspective	Societal	Societal	Societal
yes	Yes	NO?	Yes
yes	No?	NO?	Yes?
na	effects from secondary prevention assumed to be equal for primary prevention	na A lot of indirect effects	Yes?
yes	Yes?	Yes?	Yes?
yes?	No?	Yes?	Yes?
?			
Yes	??? Only within trial??	Yes?	30 years might be too short for the youngest age groups
yes	?	Yes	Yes
No multi-way analyses	Yes?	No	Yes
Gen pop	Gen pop different risk levels	Gen pop	Gen pop
Statins	Statins	Dietary advice, smoking cessation, cholesterol lowering drugs, anti-hypertnsives	Diet and or Cholesterol-lowering drugs (statins)
		They have incremental analyses, but what is the comparator?	No preventive treatment
LYS	LYS? (Unclear)	life years gained	QALys
CEA	CEA?	CEA	CUA
Cohort life table method with data from RCTs + extrapolation	Multifactorial risk model (Markov)	Model not described: data from RCT and observational studies + estimates	Computer simulation model
Lifelong		Life-long?	30 years
6 %	?	5 %	6 %
£	Can \$	US \$	US \$
1997?	1996	1996	1997
NA	NA	NA	Not given (Beaver dam outcome study)
Yes?	No	yes?	Yes?
No	No	no	No
Yes?	No	Yes?	No
Yes?	No	No	Yes
Yes	Yes?	Yes?	yes
Yes	Yes?	Yes?	Yes?
Yes	Yes?	Yes?	Yes
Figure 1		Tables 3-6	Table 1-4'
		Tables 3-6	Table 1-4
Figure 1		Tables 3-6	Table 1-4
Figure 1		Tables 3-6	Table 1-4
Figure 1		Tables 3-6	Table 1-4
Figure 1		Tables 3-6	Table 1-4
Figure 1		Tables 3-6	Table 1-4

Sheperd 440	Troche 353/566	UKPDS 297	van Hout 430/98
Health systems perspective	health systems perspective, they claim societal...	No indirect costs mentioned	Health services perspective
yes	No, only 10 years	Yes?	Yes?
yes?	No?	Yes?	No?
na		na	Event rates assumed to increase by 5 % per year
?	No, only 10 years	No	No?
?	No?	No	No?
		No	
	No	Yes	No, lifeyears=25 years??
	Only 10 years		
No	Yes	Yes?	yes
No	NO	No	yes
No			
Gen pop Scotland	Germans similar to WOSCOPS	Pat with diabetes	Gen pop
Statins	Statin + aspirin	Tight blood pressure control	Statins
	No preventive therapy		
Cost per life year gained	LYS	LYS/Lif eyear free of endpoint	LYS
CEA	CEA	CEA?	CEA?
"Economic model", WOSCOP data (RCT)	Simulation model?	From RCT data	From RCT data
	10 years	Lifelong	25 yeras
?	5 %	6 % & 0 %	5 %
£	DM	£	NLG (Euro)
1996	1995	1997	?
	na	na	na
No	no	No	No?
NO	Yes	No	No
NO	no	No	No!
NO	no	No	no
NO?	Yes	No?	Yes?
NO?	Yes	Yes	yes?
NO?	No?	no	Yes?
	0,057 LYG		
	DM 18900		
	\$195000/LYG		

Annemans 2006	Nash Walshe Barry 2006	Kohli 2006	Lamotte 2006 (Rev Esp Cardiol)	Pignone 2006	Lamotte 2006 (Pharmaco-economics)
Health care payer's perspective	Irish health care		spanish NHS	Third party payer	health care payer
No, only 10 years	No, only until 65 years old	Costs and consequences of stroke not included	No, only 10 years	No, only 10 years	No, only 10 years
Yes	Yes	Indirect effects	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
No, only 10 years	No, only until 65 years old	Costs and consequences of stroke not included	No, only 10 years	No, only 10 years	No, only 10 years
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
No, only 10 years	No, only until 65 years old	Yes	No, only 10 years	No, only 10 years	No, only 10 years
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	No multi-way analyses	Yes	Yes	Yes
They assumed normal distributions for all parameters	No	No	No	No	No
2-5 % 10 year risk	Irish men 5 % 10 year risk of death from CVD	history of CVD or diabetes or 10-year risk of CVD >30 %	1,5 % annual risk of CVD	Middle-aged (45 years) men without CVD with 2,5 to 25 % 10-year risk of CVD	1,5 % annual risk of CVD
Low-dose Aspirin	Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin and Pravastatin	Ezetimibe 10 mg or cholestyramine (16 mg)	Aspirin	Aspirin and statin (average of simva- and lova-)	Aspirin
no treatment	No treatment	Atorvastatin titration or no titration		No treatment and aspirin	no treatment
QALYs	QALYs	QALYs	QALYs and LYG	QALYs	QALYs and LYG
CUA	CUA	CUA	CUA and CEA	CUA	CUA and CEA
Markov model	Markov model	Markov model	Markov model	Markov model	Markov model
10 years	Until death or 65 years	Lifetime	10 years	10 years	10 years
3,5 % in UK, 5 % in Germany and 3 % in Spain and Italy	Both costs and effects: 3,5 %	Both costs and effects: 5 %	Both costs and effects: 3 %	Both costs and effects: 3 %	3,5 % in UK, 5 % in Germany and 3 % in Spain and Italy
Euro	Euro	CAD	Euro	USD	Euro
2003	2005	2002	2003	2003	2004
Time trade-off	Not given	Quality of well-being index	Time trade-off	Time trade-off when available	Time trade-off
Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
No	No	No	No	Yes	Yes
No	No	No	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
7,39-8,43 QALYs		Table 5 & 6	8,24 QALYs		8,08 QALY
7,37-8,42 QALYs		Table 5 & 6	8.20 QALYs		8,19 QALY
473-3532 €		Table 5 & 6	€ 4 971		€ 1 161
525-4058 €		Table 5 & 6	€ 5 768		€ 1 362
.0067-.0167 QALYs		Table 5 & 6	0,04 QALYs	AvsN:3-17 QALD, A+SvsA: 13-35 QALD	,02 QALY
-526 - 55 €		Table 5 & 6	€ 797	AvsN:-215-79\$, A+SvsA: 5397-5760\$	€ 201
Dominant in 15 of 16 cases	€ 26439 - € 50087 per QALY	Table 5 & 6	Cost-saving	AvsN:dominant-9800\$/QALY, A+SvsA:	Cost-saving

				56200-164700 \$/QALY	
--	--	--	--	----------------------	--

6 SANNSYNLIGHETSFORDELINGER

Lister over parametre som var beheftet med usikkerhet og som dermed var lagt inn i modellen med sannsynlighetsfordelinger.

Sannsynligheter

Probability of AMI first year after angina for men	Beta, Integer parameters only, n = 1760, r = 27; Expected value: 0,015340909
Probability of AMI first year after angina for women	Beta, Integer parameters only, n = 1271, r = 22; Expected value: 0,017309205
Probability of heart failure first year after angina for men	Beta, Integer parameters only, n = 1760, r = 27; Expected value: 0,015340909
Probability of heart failure first year after angina for women	Beta, Integer parameters only, n = 1271, r = 23; Expected value: 0,018095987
Probability of stroke first year after angina for men	Beta, Integer parameters only, n = 1760, r = 21; Expected value: 0,011931818
Probability of stroke first year after angina for women	Beta, Integer parameters only, n = 1271, r = 14; Expected value: 0,011014949
Probability of a heart failure to last for 6-12 months	Beta, Real-numbered parameters, alpha = $((,5^2)*(1-,5)/(,05^2))$, beta = $(,5*(1-,5)/(,05^2))-((,5^2)*(1-,5)/(,05^2))$; Expected value: 0,5
Probability of Angina after non-Stemi (unadjusted)	Beta, Integer parameters only, n = 1200, r = 108; Expected value: 0,09
Probability of heart failure the first year after non-STEMI	Beta, Integer parameters only, n = 6041, r = 1484; Expected value: 0,245654693
Probability of reinfarction after non-STEMI	Beta, Integer parameters only, n = 5367, r = 75; Expected value: 0,013974287
Probability of stroke 6mo after non-STEMI	Beta, Integer parameters only, n = 10522, r = 185; Expected value: 0,017582209
Probability of stroke in hospital after non-STEMI	Beta, Integer parameters only, n = 10522, r = 92; Expected value: 0,008743585
Probability of heart failure the first 6 months after reinfarction	Beta, Real-numbered parameters, alpha = 847, beta = 2329; Expected value: 0,266687657
Probability of angina after Stemi	Beta, Real-numbered parameters, alpha = 115, beta = 894; Expected value: 0,113974232
Probability of heart failure after Stemi	Beta, Integer parameters only, n = 6625, r = 1905; Expected value: 0,28754717
Probability of reinfarction after STEMI	Beta, Integer parameters only, n = 4431, r = 120; Expected value: 0,027081923
Probability of stroke within 6 months after STEMI	Beta, Integer parameters only, n = 12911, r = 266; Expected value: 0,020602587
Probability of stroke in hospital after STEMI	Beta, Integer parameters only, n = 12911, r = 163; Expected value: 0,012624894
Probability of moderate sequelae the first year after stroke	Beta, Integer parameters only, n = 25175, r = 1813; Expected value: 0,072015889
Probability of severe sequelae the first year after a stroke	Beta, Integer parameters only, n = 25175, r = 4255; Expected value: 0,169016882

Relative risikoer

Relative risk of CHD with diabetes for men	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,684598, sigma (std dev of logs) = 0,08; Expected value: 1,989330202
Relative risk of CHD with diabetes for women	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,126971, sigma (std dev of logs) = 0,15; Expected value: 3,121210789
Decreasing risk over time	$\exp(\ln(\text{ABriskRelAll}) * (\text{rrDecrAge}^{\text{ageTr}-60}))$
Relative risk of angina with ACE-inhibitors compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,093651, sigma (std dev of logs) = 0,03631; Expected value: 1,098900581
Effect of ACE-inhibitors on angina compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,062535, sigma (std dev of logs) = 0,35; Expected value: 0,998715825
Relative risk of angina with ACE-inhibitor compared to CCB	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,06766, sigma (std dev of logs) = 0,04262; Expected value: 1,070973697
Relative risk of dying with ACE-inhibitor compared to CCB	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,04879, sigma (std dev of logs) = 0,03178; Expected value: 1,050530195
Relative risk of HF with ACE inhibitor compared to CCB	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,16252, sigma (std dev of logs) = 0,04760; Expected value: 0,850962583
Relative risk of AMI with ACE-inhibitor compared to CCB	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,00995, sigma (std dev of logs) = 0,03035; Expected value: 1,01046494
Relative risk of stroke with ACE-inhibitor compared to CCB	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,13976, sigma (std dev of logs) = 0,05544; Expected value: 1,151766438
Relative risk of death with ACE-inhibitors compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,010411, sigma (std dev of logs) = 0,03035; Expected value: 0,990098903
Effect of ACE-inhibitors on death compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,151347, sigma (std dev of logs) = ,28026; Expected value: 1,209999364
Relative risk of heart failure with ACE-inhibitors compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,138153, sigma (std dev of logs) = 0,04705; Expected value: 1,14942274
Effect of ACE-inhibitors on heart failure compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,062535, sigma (std dev of logs) = 0,35; Expected value: 0,998715825
Relative risk of non-STEMI with ACE-inhibitors compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,019793, sigma (std dev of logs) = 0,02852; Expected value: 1,02040509
Effect of ACE-inhibitors on AMI compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,062535, sigma (std dev of logs) = 0,35; Expected value: 0,998715825
Relative risk of stroke with ACE-inhibitors compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,126490, sigma (std dev of logs) = 0,05177; Expected value: 1,136359881

Effect of ACE-inhibitors on stroke compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,482953, sigma (std dev of logs) = ,36724; Expected value: 0,659996735
Relative risk of death after AMI	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,241991, sigma (std dev of logs) = 0,2232; Expected value: 3,549831438
Relative risk of death after AMI	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,848844, sigma (std dev of logs) = ,1453; Expected value: 2,361743329
Relative risk of death after AMI	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,675950, sigma (std dev of logs) = 0,1100; Expected value: 1,977829438
Relative risk of death after AMI	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,111719, sigma (std dev of logs) = ,1989; Expected value: 1,140537457
Relative risk of death after AMI	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,625791, sigma (std dev of logs) = ,2232; Expected value: 1,916882407
Relative risk of death after AMI	Normal, Mean = ,8594, Std Dev = ,1453; Expected value: 0,8594
Relative risk of AMI after angina	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,278581, sigma (std dev of logs) = 0,2438; Expected value: 3,699879383
Relative risk of AMI after angina compared to well	Log-Normal, u (mean of logs) = 2,414622, sigma (std dev of logs) = 0,2603; Expected value: 11,57097775
Relative risk of angina with ARB compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,15700, sigma (std dev of logs) = 0,07590; Expected value: 1,173370533
Relative risk of death with ARB compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,0198, sigma (std dev of logs) = 0,04742; Expected value: 1,021144777
Relative risk of heart failure with ARB compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,12783, sigma (std dev of logs) = 0,05476; Expected value: 0,88132337
Relative risk of non-STEMI with ARB compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,15700, sigma (std dev of logs) = 0,07590; Expected value: 1,173370533
Relative risk of stroke with ARB compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,13103, sigma (std dev of logs) = 0,08052; Expected value: 1,143703562
Relative risk of angina with ASA compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,062535, sigma (std dev of logs) = 0,35; Expected value: 0,998715825
Relative risk of death with ASA compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,062605, sigma (std dev of logs) = 0,03807; Expected value: 0,939995362
Relative risk of heart failure with ASA compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,062535, sigma (std dev of logs) = 0,35; Expected value: 0,998715825
Relative risk of non-STEMI with ASA compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,254979, sigma (std dev of logs) = 0,11418; Expected value: 0,780000698
Relative risk of stroke with ASA compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,04427, sigma (std dev of logs) = 0,08493; Expected value: 0,960001485
Relative risk of Angina with betablockers	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,023858, sigma (std dev of logs) = 0,09009; Expected value: 0,980394835
Effect of betablockers on angina compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,065180, sigma (std dev of logs) = ,08124; Expected value: 0,93999565
Relative risk of angina with betablockers vs ARB	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,12222, sigma (std dev of logs) = 0,11453; Expected value: 0,890776754
Relative risk of dying with betablockers compared to ARB	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,11653, sigma (std dev of logs) = 0,06592; Expected value: 1,126035124
Relative risk of heart failure with betablockers vs ARBs	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,05129, sigma (std dev of logs) = 0,11223; Expected value: 1,059278257
Relative risk of AMI with betablocker vs ARB	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,04879, sigma (std dev of logs) = 0,10145; Expected value: 0,957294743
Relative risk of stroke with betablocker compared to ARB	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,28768, sigma (std dev of logs) = 0,08526; Expected value: 1,338185556
Relative risk of dying with betablockers	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,081360, sigma (std dev of logs) = 0,09381; Expected value: 0,925927036
Effect of Betablockers on death compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,001994, sigma (std dev of logs) = 0,06315; Expected value: 0,999999961
Relative risk of heart failure with betablockers	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,332382, sigma (std dev of logs) = 0,27813; Expected value: 1,449270242
Effect of betablockers on heart failure compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,062535, sigma (std dev of logs) = 0,35; Expected value: 0,998715825
Relative risk of non-STEMI with betablockers	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,023858, sigma (std dev of logs) = 0,09009; Expected value: 0,980394835
Effect of betablockers on AMI compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,065180, sigma (std dev of logs) = ,08124; Expected value: 0,93999565
Relative risk of stroke with betablockers	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,195861, sigma (std dev of logs) = 0,17239; Expected value: 1,234566821
Effect of betablockers on stroke compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,280076, sigma (std dev of logs) = ,10617; Expected value: 0,759997629
Relative risk of angina with CCB and ACE compared to diuretics and betablockers	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,131308, sigma (std dev of logs) = 0,08340; Expected value: 0,880002773
Relative risk of death with CCB and ACE compared to diuretics and betablockers	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,106515, sigma (std dev of logs) = 0,04806; Expected value: 0,900000358
Relative risk of heart failure with CCB and ACE compared to diuretics and betablockers	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,181198, sigma (std dev of logs) = 0,11703; Expected value: 0,840002854
Relative risk of non-STEMI with CCB and ACE compared to diuretics and betablockers	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,129038, sigma (std dev of logs) = 0,04916; Expected value: 0,880003277
Relative risk of stroke with CCB and ACE compared to diuretics and betablockers	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,263984, sigma (std dev of logs) = 0,07244; Expected value: 0,770003497
Relative risk of angina with CCB compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,000742, sigma (std dev of logs) = 0,03853; Expected value: 1,00000028
Effect of CCB on angina compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,276585, sigma (std dev of logs) = ,17450; Expected value: 0,770003765
Relative risk of death with CCB compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,020252, sigma (std dev of logs) = 0,03005; Expected value: 0,980394244
Effect of CCB on death compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,191680, sigma (std dev of logs) = ,10344; Expected value: 0,829999581
Relative risk of heart failure with CCB compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,313506, sigma (std dev of logs) = 0,04908; Expected value: 1,369862573
Effect of CCB on heart failure compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,352029, sigma (std dev of logs) = ,21693; Expected value: 0,720003153
Relative risk of non-STEMI with CCB compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,009571, sigma (std dev of logs) = 0,03096; Expected value: 1,010100934

Effect of CCB on AMI compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,276585, sigma (std dev of logs) = ,17450; Expected value: 0,770003765
Relative risk of stroke with CCB compared to diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,059921, sigma (std dev of logs) = 0,05746; Expected value: 0,943395032
Effect of CCB on stroke compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,643210, sigma (std dev of logs) = ,12907; Expected value: 0,529998837
Relative risk of events decreasing by age	0,978
Relative risk of Angina with diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,306029, sigma (std dev of logs) = 0,53574; Expected value: 0,849998813
Relative risk of Dying with Diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,220078, sigma (std dev of logs) = 0,13681; Expected value: 0,810001231
Relative risk of heart failure diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,684359, sigma (std dev of logs) = 0,14845; Expected value: 0,51000217
Relative risk of non-STEMI with diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,154250, sigma (std dev of logs) = 0,08282; Expected value: 0,860002121
Relative risk of stroke with diuretics	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,585765, sigma (std dev of logs) = 0,10904; Expected value: 0,559999079
Relative risk of AMI in year 2-4 after heart failure for men	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,183602, sigma (std dev of logs) = 0,47; Expected value: 1,341853678
Relative risk of AMI in year 2-4 after heart failure for women	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,235509, sigma (std dev of logs) = 0,42; Expected value: 3,757331508
Proportion of deaths due to cardiovascular disease	0,92
Relative risk of dying from heart failure later years (women)	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,822505, sigma (std dev of logs) = ,3813; Expected value: 2,447824926
Relative risk of dying from heart failure first year (men)	Log-Normal, u (mean of logs) = 2,465228, sigma (std dev of logs) = ,1206; Expected value: 11,852042078
Relative risk of dying from heart failure second year (men)	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,600145, sigma (std dev of logs) = ,1916; Expected value: 5,045517776
Relative risk of dying from heart failure third year (men)	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,509380, sigma (std dev of logs) = ,1996; Expected value: 4,614945599
Relative risk of dying from heart failure the first year after AMI	Log-Normal, u (mean of logs) = 2,756848, sigma (std dev of logs) = ,0889; Expected value: 15,812481634
Relative risk of dying from heart failure later years (men)	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,707709, sigma (std dev of logs) = ,3162; Expected value: 2,133364306
Relative risk of dying from heart failure first year (women)	Log-Normal, u (mean of logs) = 2,402329, sigma (std dev of logs) = ,1488; Expected value: 11,171877912
Relative risk of dying from heart failure second year (women)	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,887229, sigma (std dev of logs) = ,1488; Expected value: 6,674536209
Relative risk of dying from heart failure third year (women)	Log-Normal, u (mean of logs) = 2,014371, sigma (std dev of logs) = ,1768; Expected value: 7,614087272
Relative risk of stroke when having heart failure compared to well	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,854878, sigma (std dev of logs) = ,353653; Expected value: 6,803336967
Relative risk of worsening compared to incidence of heart failure	Log-Normal, u (mean of logs) = 2,259692, sigma (std dev of logs) = 0,028898; Expected value: 9,584139025
Relative risk of heart failure after stroke compared to well	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,630612, sigma (std dev of logs) = 0,35365302; Expected value: 2,000000097
Relative risk of AMI with moderate stroke sequelae compared to when well	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,477348, sigma (std dev of logs) = 0,118018; Expected value: 4,411929509
Relative risk of dying with moderate stroke sequelae compared to asymptomatic	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,691024, sigma (std dev of logs) = 0,07; Expected value: 2,000653746
Relative risk of new stroke when having moderate stroke sequelae compared to when well	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,458448, sigma (std dev of logs) = 0,041915; Expected value: 4,303060155
Relative risk of AMI after AMI compared to after well	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,073792, sigma (std dev of logs) = 0,290677; Expected value: 3,052736981
Relative risk of angina after AMI compared to after well	Log-Normal, u (mean of logs) = 3,066959, sigma (std dev of logs) = 0,142322; Expected value: 21,695107534
Relative risk of stroke after AMI compared to when well	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,008881, sigma (std dev of logs) = 0,130315; Expected value: 2,765916375
Relative risk of AMI after angina compared to when well (men)	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,134823, sigma (std dev of logs) = 0,189273; Expected value: 1,165016365
Relative risk of AMI after angina compared to when well (women)	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,328601, sigma (std dev of logs) = 0,233752; Expected value: 3,880333093
Relative risk of angina after angina compared to when well	Log-Normal, u (mean of logs) = 2,417087, sigma (std dev of logs) = 0,13868; Expected value: 11,321494321
Relative risk of dying after angina compared to well	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,205065, sigma (std dev of logs) = 0,09; Expected value: 1,232586738
Relative risk of stroke after angina compared to well	5,34
Relative risk of stroke after angina for women	5,26
Relative risk of AMI after stroke compared to when well	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,216862, sigma (std dev of logs) = 0,280263; Expected value: 3,5118244
Relative risk of dying after TIA compared to well	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,585761, sigma (std dev of logs) = 0,1117057; Expected value: 4,913566642
Proportion of deaths due to CVD	0,72
Relative risk of stroke after stroke compared to when well	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,022458, sigma (std dev of logs) = 0,166821; Expected value: 2,818972968
Relative risk of events in real life compared to RCT's	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,403893, sigma (std dev of logs) = 0,06; Expected value: 1,500341877
Relative risk of dying from reinfarction compared to well	Log-Normal, u (mean of logs) = 3,326045, sigma (std dev of logs) = 0,2423; Expected value: 28,657054551
Relative risk of dying with severe compared to moderate stroke sequelae	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,000000, sigma (std dev of logs) = 0,0000001; Expected value: 1
Relative risk of angina with statin	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,163407, sigma (std dev of logs) = ,04211; Expected value: 0,849998772
Relative risk of dying with statin	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,073215, sigma (std dev of logs) = 0,03591; Expected value: 0,930000425
Relative risk of heart failure with statin	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,084634, sigma (std dev of logs) = ,05007; Expected value: 0,920001022

Relative risk of non-STEMI with statin	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,261910, sigma (std dev of logs) = 0,03318; Expected value: 0,77000402
Relative risk of stroke with statins	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,187260, sigma (std dev of logs) = 0,04313; Expected value: 0,829999732
Relative risk of CVD events after Stroke compared to after AMI	1
Relative risk of stroke with diabetes compared to without	Log-Normal, u (mean of logs) = 1,615459, sigma (std dev of logs) = 0,41; Expected value: 5,471260343
Relative risk of dying after stroke compared to well	Log-Normal, u (mean of logs) = 2,486994, sigma (std dev of logs) = ,0348; Expected value: 12,032357991
Relative risk of stroke for various tobacco use	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,596368, sigma (std dev of logs) = 0,26015244; Expected value: 1,878000498
Relative risk of CHD with tobacco use	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,666255, sigma (std dev of logs) = 0,29580297; Expected value: 2,034000815
Adjustment for probabilities measured after 6 months	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,389831, sigma (std dev of logs) = 0,17682651; Expected value: 1,499999549
Adjustment for probabilities that are observed inhospital	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,677513, sigma (std dev of logs) = 0,17682651; Expected value: 1,999999254

Kostnader og relaterte parameter

Cost of one year with ACE-inhibitors	Gamma, alpha = (467,2^2)/(233,6^2), lambda = 467,2/(233,6^2); Expected value: 467,2
Cost of ALAT	
Cost per year with aldosteronantagonist	Gamma, alpha = (361,35^2)/(180,675^2), lambda = 361,35/(180,675^2); Expected value: 361,35
Cost per ground ambulance turn-out	Gamma, alpha = (9500^2)/(4750^2), lambda = 9500/(4750^2); Expected value: 9500
Cost of getting angina and be treated	nAngDRG112*wDRG112*cDRG+nAngDRG107*wDRG107*cDRG+nAngDRG140*wDRG140*cDRG+nAngGPvisit*cGPvisit+nAngGPtest*cGPtest+nAngGPtest*cGPtest
Annual wage rate industrial worker	Gamma, alpha = (341300^2)/(4750^2), lambda = 341300/(4750^2); Expected value: 341300
Cost of one year with ASA	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0145730; Expected value: 274,480203115
Cost of ASAT	
Cost of having asymptomatic CVD for a year	nAsyGPvisit*cGPvisit+nAsyGPtest*cGPtest+cACE+cStatin+cASA+If(track_AMI=1;cBetablockers;0)
Costs related to use of betablockers after MI	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0048924; Expected value: 817,594636579
Cost of CK	
Costs of one year with clopidogrel	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0007683; Expected value: 5206,299622543
Cost of diuretics per year in control arm	clntDiuretics
Cost of Diuretics and betablocker per year	cConDiur+clntBetablockers
Extra cost of GP visit when on medication	
Cost of creatinine	15
Cost of dying a cardiac death	
Cost per year of diuretics	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0322321; Expected value: 124,099888
Cost per DRG weight	30325
Cost of electrolytes	
Cost of GP visits first year with statins	
Cost of GP visits later years with statins	cGPstatinFirstYear/2
Cost of GP test (ECG+cholesterol)	108
Cost of GP visits first year with thiazides	
Cost of GP visits later years with thiazides	cGPthiazidFirstYear/2
Cost of GP visit	264
Cost of HDL cholesterol	
Fullstendig kardiologisk undersøkelse (takst A02)	
Cost of GP visit at first heart failure	
Short term costs of getting heart failure	
Cost of worsening of heart failure	nHFWGPvisit*cHFGPvisit+nHFWGPtest*cHFGPtest+nHFWDRG127*wDRG127*cDRG+nHFWOutpatient*cOutpatient
Cost of a year with heart failure	nHFyDRG127*wDRG127*cDRG+nHFyOutpatient*cOutpatient+nHFyGPvisit*cGPvisit+nHFyGPtest*cGPtest+cASA+cStatin+cACE+cDiuretics+cBeta
Cost of hypothetical intervention	0
Indirect costs related to death	
Cost of Innsending (701a)	47
Cost of a year with ACE-inhibitors	

Cost of a year with ARB-treatment (16 mg)	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0018947; Expected value: 2111,152161292
Cost of Albyl-E 75 mg	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0145629; Expected value: 274,670566989
Cost of a year of betablocker treatment	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0127816; Expected value: 312,949865432
Cost of a year with CCB	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0031603; Expected value: 1265,702623169
Cost of CCB+ACE (Nifedipine 30mg + Lisinopril 20 mg)	cIntCCB+cIntACE
Cost of a year of diuretics treatment	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0132009; Expected value: 303,009643282
Extra cost for GP visits when on medication	lf((AAicControl=1)&(AAiControl=0));(cGPthiazidFirstYear*(_stage=0)+cGPthiazidLaterYears*(_stage<>0));0
Cost of a year with statin treatment	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0078178; Expected value: 511,652894676
Cost of LDL cholesterol	39
Cost of having moderate stroke sequelae	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0000813; Expected value: 49200,49200492
Costs related to a non-ST-elevated myocardial infarction	
Cost of one year in a nursing home with severe stroke sequelae	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0000080; Expected value: 500000
Cost per outpatient visit (incl. exerc. test)	4143
Cost of one year production loss	cAnnWage*pPayrollTax
Cost of reinfarction	
Cost of one year with statins	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0059088; Expected value: 676,956404008
Costs related to ST-elevated MI	(nStemiGPvisit*cGPvisit+nStemiIntAmb*cAmbulance+nStemiIntDRG123*wDRG123*cDRG+nStemiIntDRG106*wDRG106*cDRG+nStemiIntDRG1
Costs of getting stroke	Gamma, alpha = 4,00, lambda = 0,0000244; Expected value: 163934,426229508
Cost of triglycerides	15
Units of Clopidogrel per angina	1
Number of DRG107 with angina	
Number of DRG112 with angina	
Number of DRG 140 with angina	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 20; Expected value: 0,2
Number of GP tests (ECG+cholesterol) with angina	Gamma, alpha = 4, lambda = 2; Expected value: 2
Number of GP visits with angina	Gamma, alpha = 3, lambda = 1; Expected value: 3
Number of outpatient visits (incl. exerc. test) with angina	Gamma, alpha = 4, lambda = 4; Expected value: 1
Number of GP tests with Asymptomatic CVD	Gamma, alpha = 4, lambda = 2; Expected value: 2
Number of GP visits with asymptomatic CVD	Gamma, alpha = 4, lambda = 2; Expected value: 2
Number of ground ambulances needed related to cardiovascular death	Gamma, alpha = 4, lambda = 4; Expected value: 1
Number of DRG121 when cardiac death	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 50; Expected value: 0,5
Number of DRG 122 related to cardiovascular death	0
Number of DRG 123 when cardiovascular death	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 50; Expected value: 0,5
Number of GP visits related to cardiac deaths	
Number of DRG 127 when getting heart failure	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 80; Expected value: 0,8
Number of GP lab tests when getting heart failure	Gamma, alpha = 4, lambda = 4; Expected value: 1
Number of GP visits when getting heart failure	Gamma, alpha = 4, lambda = 4; Expected value: 1
Number of outpatient visits when getting heart failure	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 20; Expected value: 0,2
Number of DRG 127 when getting worsening of heart failure	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 80; Expected value: 0,8
Number of GP tests with worsening of heart failure	Gamma, alpha = 4, lambda = 4; Expected value: 1
Number of GP visits with worsening of heart failure	Gamma, alpha = 4, lambda = 4; Expected value: 1
Number of outpatient visits with worsening of heart failure	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 20; Expected value: 0,2
Number of DRG 127 per year with heart failure	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 50; Expected value: 0,5
Number of GP lab tests per year with heart failure	Gamma, alpha = 3, lambda = 1; Expected value: 3
Number of GP visits per year with heart failure	Gamma, alpha = 3, lambda = 1; Expected value: 3
Number of outpatient visits per year with heart failure	Gamma, alpha = 4, lambda = 2; Expected value: 2
Number of days with clopidogrel after reinfarction	Gamma, alpha = 4, lambda = 0,04444444; Expected value: 90,000009

Number of DRG 121 with reinfarction	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 33; Expected value: 0,33
Number of DRG 122 with reinfarction	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 33; Expected value: 0,33
Number of DRG 123 with reinfarction	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 33; Expected value: 0,33
Number of GP visits with STEMI at intervention hospital	Gamma, alpha = 4, lambda = 4; Expected value: 1
Number of Ground ambulances when STEMI at intervention hospital	Gamma, alpha = 4, lambda = 4; Expected value: 1
Number of DRG 106 when STEMI at intervention hospital	0
Number of DRG 112E when STEMI at intervention hospital	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 50; Expected value: 0,5
Number of DRG 112F when STEMI at intervention hospital	
Number of DRG 123 when STEMI at intervention hospital	0
Number of ambulances with STEMI at other hospitals	Gamma, alpha = 2,8, lambda = 1; Expected value: 2,8
Number of DRG 112e when STEMI at other hospitals	
Number of DRG 112f when STEMI at other hospitals	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 45; Expected value: 0,45
Number of DRG 121 when STEMI at other hospitals	Beta, Integer parameters only, n = 100, r = 50; Expected value: 0,5
Number of DRG 122 when STEMI at other hospitals	Gamma, alpha = 4,2, lambda = 3; Expected value: 1,4
Number of DRG 123 when STEMI at other hospitals	0
Number of GP visits when stemi without PCI facilities	1
Weight for DRG 106	
Weight for DRG 107	
Weight for DRG 112	Gamma, alpha = 4, lambda = 3,0769; Expected value: 1,30000975
Weight for DRG 112E	Gamma, alpha = 4, lambda = 2,409638554; Expected value: 1,66
Weight for DRG 112f	Gamma, alpha = 4, lambda = 2,07253886; Expected value: 1,93
Weight for DRG 121	Gamma, alpha = 4, lambda = 2,1739; Expected value: 1,84001104
Weight for DRG 122	Gamma, alpha = 4, lambda = 3,7736; Expected value: 1,05999576
Weight for DRG 123	Gamma, alpha = 4, lambda = 10,5263; Expected value: 0,38000057
Weight for DRG 127	Gamma, alpha = 4, lambda = 3,2520; Expected value: 1,2300123
Weight for DRG 140	Gamma, alpha = 4, lambda = 8; Expected value: 0,5
Adherence to Betablocker therapy	Beta, Integer parameters only, n = 12286, r = 9008; Expected value: 0,733192251
Adeherence to combination treatment (diuretics+betablockers)	Beta, Real-numbered parameters, alpha = ((0,982221^2)*(1-0,982221)/(0,001347^2)), beta = (0,982221*(1-0,982221)/(0,001347^2))-((0,982221^2)/(0,001347^2))
Adherence in placebo-arm	Beta, Integer parameters only, n = 61074, r = 46285; Expected value: 0,757851131
Adherence to ACE-inhibitors compared to CCBs	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,072812, sigma (std dev of logs) = 0,021958; Expected value: 0,929999786
Adherence to ACE-inhibitors compared to thiazides	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,061639, sigma (std dev of logs) = 0,021724; Expected value: 1,063829322
Adherence to ACE-inhibitors	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,280734, sigma (std dev of logs) = ,509728; Expected value: 0,860000178
Adherence to ARB treatment	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,211698, sigma (std dev of logs) = 0,044203; Expected value: 0,809999987
Adherence to ARBs compared to CCBs	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,048436, sigma (std dev of logs) = 0,026623; Expected value: 1,050000239
adherence to ASA in trials	Log-Normal, u (mean of logs) = 0,262238, sigma (std dev of logs) = 0,175466; Expected value: 1,320000557
Adherence to CCB-treatment when compared to placebo	Beta, Real-numbered parameters, alpha = ((0,883425^2)*(1-0,883425)/(0,001773^2)), beta = (0,883425*(1-0,883425)/(0,001773^2))-((0,883425^2)/(0,001773^2))
Adherence to combination treatment (CCB+ACE)	Beta, Real-numbered parameters, alpha = ((0,987447^2)*(1-0,987447)/(0,001134^2)), beta = (0,987447*(1-0,987447)/(0,001134^2))-((0,987447^2)/(0,001134^2))
Adherence to CCBs compared to placebo	Log-Normal, u (mean of logs) = ,012374, sigma (std dev of logs) = ,121886; Expected value: 1,019999461
adherence to diuretics treatment	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,063051, sigma (std dev of logs) = 0,048481; Expected value: 0,939999631
Adherence to statin therapy	Log-Normal, u (mean of logs) = -0,116682, sigma (std dev of logs) = 0,017205; Expected value: 0,889999842