

# Refusjonsrapport

Exenatid (Bydureon) til behandling av type 2-diabetes mellitus i kombinasjonsbehandling.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

19-03-2012

Statens legemiddelverk

## FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

**Formål:** Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for langtidsvirkende exenatid (Bydureon) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

### Medisinsk godkjent indikasjon:

Bydureon er indisert for behandling av type 2-diabetes mellitus i kombinasjon med: metformin, sulfonylurea, tiazolidindion, metformin og sulfonylurea og metformin og tiazolidindion hos voksne som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte doser av disse orale legemidlene.

### **Bakgrunn:**

Diabetes mellitus type 2 er en alvorlig sykdom som krever livslang behandling og er forbundet med mikro- og makrovaskulære komplikasjoner, redusert livskvalitet og livslengde (1, 2). Det er utviklet nasjonale faglige retningslinjer for behandling av type 2 diabetes som omfatter både livsstilsråd og medikamentell behandling (2).

Medikamenter som påvirker inkretinsystemet (GLP-1 analoger og DPP-4 hemmere) er en relativ ny klasse antidiabetika som reduserer blodsukkernivået ved type-2 diabetes. Effekter er i størrelsesorden som for tradisjonelle perorale antidiabetika, men risikoen for hypoglykemi og vektøkning er lavere. Exenatid er en analog av glukagonlignende peptid – 1 (GLP-1). Legemiddelet injiseres subkutant enten to ganger i døgnet (Byetta) eller som en langtidsvirkende formulering en gang i uken (Bydureon). I Norge har begge formuleringer identisk indikasjon som tilleggsbehandling ved type 2 diabetes i kombinasjon med metformin eller sulfonylurea hos overvektige pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig blodsukkerkontroll på høyest tolererte dose av disse legemidlene.

DURATION program består av seks randomiserte kliniske studier med langtidsvirkende exenatid Bydureon gitt som tilleggsbehandling til perorale antidiabetika. Inkluderte diabetes 2 pasienter var overvektige og med utilfredsstillende blodsukkerkontroll. Resultater fra 24 og 30 ukers oppfølging danner grunnlag for refusjonssøknaden. Samtlige studier er utført mot aktiv komparator: exenatid to ganger daglig, sitagliptin, pioglitazon, insulin glargin og liraglutid. Resultater av direkte sammenligninger viser følgende:

- Bydureon gir reduksjon i baseline HbA1c på 1,5-1,9 % etter 30 ukers behandling. Reduksjonen i HbA1c var signifikant større sammenlignet med: exenatid to ganger daglig, sitagliptin, pioglitazon og insulin glargin men ikke mot liraglutid 1,8 mg daglig.
- Studiene viser en gjennomsnittlig vektreduksjon på om lag 1-3 kg. Vekttap var tilsvarende exenatid to ganger daglig, men større enn med sitagliptin, pioglitazon og insulin glargin. Behandling med liraglutid 1,8 mg daglig ga signifikant større effekt.

- Hypoglykemi var sjeldent og nesten bare i kombinasjon med sulfonylureapreparat. Gastrointestinale bivirkninger var mest vanlig men toleransen synes bedre enn for exenatid to ganger daglig eller liraglutid 1,8 mg. Flere pasienter rapporterte om reaksjoner på injeksjonsstedet.

I mangel på studier med direkte sammenligning har søkeren utført en nettverks metaanalyse for å sammenligne effekten av Bydureon med liraglutid 1,2 mg daglig. Analysen tyder på at effekten av Bydureon på reduksjon av Hb1Ac og vekt er tilsvarende eller bedre enn effekt av liraglutid 1,2 mg .

Data fra de kliniske studiene i DURATION-programmet og fra metaanalysen brukes i helseøkonomiske analyser i CORE modell med kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) som utfallsmål. CORE er validert modell for diabetes. Standard CORE modell predikerer bl.a. risiko for kardiovaskulære komplikasjoner basert på endepunkter som HbA1c og BMI. I modellen sammenlignes exenatid Bydureon med exenatid Byetta, liraglutid 1,2 mg og sitagliptin.

### **Resultat:**

Legemiddelverket mener at i refusjonssammenheng er exenatid Byetta det mest relevante sammenligningsalternativet til exenatid Bydureon supplert med liraglutid 1,2 mg. Dette fordi begge disse legemidlene tilhører gruppen GPL- 1 analoger og har lik administrasjonsmåte (subkutan injeksjon). Både Byetta og liraglutid har refusjon med samme vilkår som det søkes om for Bydureon. Vi antar derfor at Bydureon hovedsakelig vil konkurrere om de samme pasientene som per i dag er aktuelle for behandling med Byetta eller liraglutid og kun i mindre grad er et relevant alternativ for pasienter som bruker de perorale DPP-4 hemmere legemidler.

CORE modellen som simulerer langtidsutvikling av diabetes er en anerkjent modell. Modellen har vært kritisk vurdert tidligere både av norske myndighetene i forbindelse med søknader om Byetta og Victoza og internasjonalt. Legemiddelverket har ikke utført en systematisk vurdering av CORE modellen for Bydureon. Dette skyldes de relativ små forskjeller i effekt på reduksjon av Hb1Ac og BMI/ vektreduksjon samt i kostnader mellom Bydureon og Byetta og liraglutid 1,2 mg. Resultatene i modellen er derfor sensitive for endringer i de mellomliggende effektmål og selv mindre endringer i estimert Hb1Ac eller BMI vil endre kostnadseffektivitetsforhold. Erfaringer med GPL-1 agonister er fortsatt begrenset og vi mangler langtidsstudier med direkte sammenligninger. Estimaten for eventuelle forskjeller i effekt og helsenytte over tid blir derfor veldig usikre. Dette vises også i sensitivitetsanalysen. Legemiddelverket har derfor valgt å gjøre en forenklet analyse som sammenstiller legemiddelkostnader for behandling med exenatid Bydureon og exenatid Byetta samt liraglutid 1,2 mg. Utgangspunktet i analysen er en antagelse om tilnærmet lik effekt på reduksjon av HbA1c og sikkerhet, og uten å ta hensyn til eventuelle forskjeller i fremtidig effekt på diabetesrelaterte komplikasjoner grunnet begrensede data.

Legemiddelverket mener søkeren har dokumentert sammenlignbar effekt av exenatid en gang i uken (Bydureon) med exenatid to ganger daglig (Byetta) på senkning av HbA1c og vektreduksjon. Resultater fra den upubliserte studien DURATION-6 tyder på at liraglutid (Victoza) 1,8 mg gir større reduksjon av HbA1c enn Bydureon. Indirekte sammenligninger tyder på sammenlignbar effekt med liraglutid 1,2 mg daglig og 1,8 mg daglig.

Bivirkningsprofil for exenatid og liraglutid viser at gastrointestinale reaksjoner er mest vanlige og at forekomst av hypoglykemi er lav. De kliniske studiene viser ikke effekt på harde endepunkter som mortalitet og forekomst av kardiovaskulære komplikasjoner. Data fra langtidsoppfølging for alle de relevante legemidlene mangler fortsatt.

Legemiddelverket har akseptert den noe høyere prisen pga. fordelene med dosering en gang per uke fremfor to ganger daglig (Byetta) eller en gang daglig (Victoza) Dette er i tråd med tidligere praksis i vurderinger av depotformuleringer vs. hurtigvirkende formuleringer.

Konklusjonen gjenspeiler også resultater fra den legemiddeløkonomiske analysen lagt ved søknaden.

#### **Vedtak:**

Legemiddelverket har vedtatt at exenatid Bydureon innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 1. april 2012 med følgende refusjonsinformasjon:

#### Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene

#### Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T90	Diabetes ikke insulinavhengig	191	E11	Diabetes mellitus type 2	191

#### Vilkår:

191

- Kun til pasienter med betydelig overvekt (tilsvarende BMI lik eller over 30 for de med europeisk avstamning) og,
- Kun til pasienter hvor insulin ville vært alternativet og,
- Kun til pasienter som oppnår et vekttap på 3 % eller mer på 1 år og 5 % eller mer på 2 år.

**INNHOLDSFORTEGNELSE**

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>7</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>8</b>
1.1 DIABETES MELLITUS .....	8
1.2 BEHANDLING .....	8
1.2.1 <i>Livsstilsendringer</i> .....	9
1.2.2 <i>Medikamentell behandling</i> .....	9
1.2.3 <i>Behandling med exenatid (Bydureon)</i> .....	10
1.2.4 <i>Behandling med komparator</i> .....	11
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR EXENATID (BYDUREON)</b> .....	<b>12</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	12
2.2 METAANALYSE.....	16
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON .....	17
2.3.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i> .....	17
2.3.2 <i>Oppsummering</i> .....	18
<b>3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV EXENATID (BYDUREON)</b> .....	<b>19</b>
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	19
3.1.1 <i>Analyseperspektiv og tidshorisont</i> .....	20
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen i analysen</i> .....	21
3.1.3 <i>Intervensjon i analysen</i> .....	21
3.1.4 <i>Komparatorene i analysen</i> .....	21
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i> .....	21
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i> .....	22
3.2 <i>LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER</i> .....	22
<b>4 DISKUSJON</b> .....	<b>24</b>
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN .....	24
4.1.1 <i>Vilkår</i> .....	25
<b>5 BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....	<b>25</b>
<b>6 KONKLUSJON</b> .....	<b>29</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>30</b>

**SØKNADSLOGG**

Refusjonssøker: El Lilly Norge A.S

Preparat: Bydureon

Virkestoff: Exenatid

Indikasjon: Behandling av voksne med type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene.

ATC-nr: A10BX04

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 02-09-2011

Saksbehandling startet: 09-09-2011

Vedtak fattet: 19-03-2012

Saksbehandlingstid: 192 dager

## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom som rammer 3-4 % av den norske befolkningen. Diabetes 2 karakteriseres av varierende grad av nedsatt insulinvirkning (insulinresistens) og insulinmangel. Dette medfører høyt blodsukkernivå (hyperglykemi). Personer med diabetes har økt risiko for hjerte- og karsykdom. Pasienter med diabetes har 2-3 ganger høyere risiko for hjerteinfarkt og slag enn pasienter uten diabetes. Mikrovaskulære senkomplikasjoner kan i ytterste konsekvens lede til blindhet (diabetisk mikroangiopati), nyresvikt og diabetisk nevropati med økt risiko for amputasjoner. Dårlig regulerte diabetikere har en økt risiko for infeksjoner. Helsedirektoratet har for 2009 estimert kostnadene til diabetes behandling til 4 milliarder kroner, der det meste brukes til behandling av senkomplikasjoner. Antall brukere av legemidler mot type 2 diabetes økte fra cirka 92 000 i 2006 til cirka 117 000 i 2010. Økningen var størst blant de eldste pasientene. Tall fra det nasjonale reseptbaserte legemiddelregisteret viser at prevalens for medikamentell behandlet diabetes i Norge i 2004 var 2,4 % (3).

**Kommentar:** *Type 2 diabetes er en alvorlig kronisk sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet er oppfylt.*

### 1.2 Behandling

Moderne diabetes behandling har som mål å regulere glukosenivå og redusere risiko for både mikro- og makrovaskulære komplikasjoner for å forebygge hjerte og karsykdommer. Nasjonale retningslinjer for diabetes behandling i Norge angir følgende behandlingsmål:

**Tabell 1 Behandlingsmål**

	<b>Ønskede målverdier</b>
Fysisk aktivitet	Minst 30 minutter rask gange eller tilsvarende moderat aktivitet daglig
Røyking	0
Vekt	Minst 5-10 % vekttap ved overvekt/fedme <sup>b</sup>
HbA1c	≤ 7,0 % <sup>c</sup>
P-glukose fastende	4 – 6 mmol/L <sup>d</sup>
P-glukose ikke-fastende	4 -10 mmol/L
Blodtrykk	< 135/80 mm Hg <sup>e</sup>
S-LDL-kolesterol	≤ 2,5 (1,8) mmol/L <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Behandlingsmål er ikke alltid synonymt med intervensjonsgrenser.

<sup>b</sup> Vurderes i forhold til grad av overvekt. Større vekttap kan være ønskelig ved betydelig fedme, å unngå vektøkning kan også være viktig.



<sup>c</sup> Grenseverdien for HbA1c er beregnet ut fra laboratoriets øvre referanseverdi + 1,0 %-poeng, og kan noen steder avvike litt fra verdiene i tabellen.

<sup>d</sup> Ved type 1-diabetes må man ofte godta høyere fastende verdier for å unngå nattlige hypoglykemier

<sup>e</sup> Evt. lavere blodtrykksmål etter individuell vurdering, særlig hos pasienter med type 1-diabetes og tegn til nyreskade mikroalbumiuri/ albuminuri

<sup>f</sup> Ved kjent hjerte-/karsykdom anbefales laveste behandlingsmål 1,8 mmol/l. Ved høye utgangsverdier hvor man ikke når behandlingsmålet bør man tilstrebe en reduksjon på 30-40 %.

### 1.2.1 Livsstilsendringer

Ved diabetes type 2 er endring av levevaner med røykeslutt, daglig fysisk aktivitet, kostomlegging og vektreduksjon sentralt i behandlingen (4).

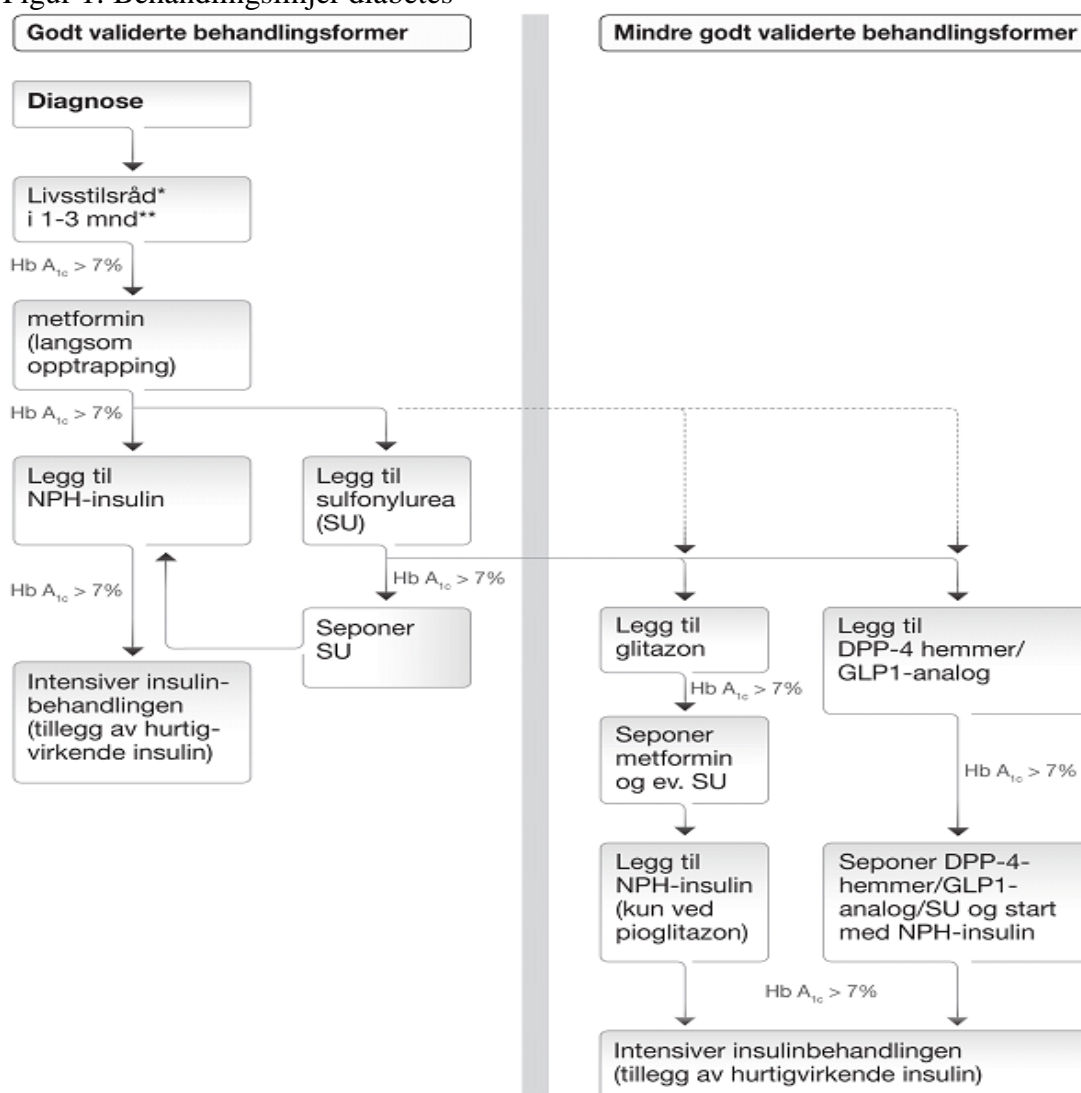
### 1.2.2 Medikamentell behandling

Nasjonale faglige retningslinjer for medikamentell behandling av type 2 diabetes inneholder en behandlingsalgoritme (se figur 1) som er veiledende for diabetes behandling i Norge. Ved oppstart av medikamentell behandling anbefales metformin som førstevalg. Dersom behandlingsmålene ikke nås, anbefales det å legge til insulin eller sulfonylurea. Andre blodglukosesenkende midler kan eventuelt vurderes i stedet for insulin. Behandlingsregimet vurderes individuelt for hver pasient basert på blant annet alder, vekt, annen sykdom, eventuelle bivirkninger, og respons på det valgte legemiddelet.

Følgende legemiddelgrupper brukes i behandlingen av diabetes: glitazoner, sulfonylurea, metformin og ulike typer insuliner. Den nyeste gruppen er GLP-1 analoger med exenatid (Byetta og Bydureon) og liraglutid (Victoza) og DPP-4 hemmer (sitagliptin: Januvia, vildagliptin: Galvus og saksagliptin: Onglyza). Fordi de ulike legemiddelgrupper har forskjellige angrepspunkter kan flere av dem kombineres for å gi bedre regulering av diabetes slik det er vist i behandlingsretningslinjer (Figur 1).

Det sentrale i behandlingen av diabetes er å unngå hendelser som fører til forringet livskvalitet og for tidlig død. Slike hendelser er særlig knyttet til komplikasjoner ved diabetes, både akutte og langtidskomplikasjoner. Det vanligste endepunktet (effekt målet) er derfor antall slike hendelser. Det er vanlig å bruke mellomliggende endepunkter slik som mål på blodsukkernivå (glykosylert hemoglobin, HbA1c) som effekt mål i diabetesstudier fordi det vil kreve veldig oppfølgingstid i studiene for å vise effekt på diabetesrelaterte komplikasjoner og mortalitet. Det er påvist en sammenheng mellom glykemisk kontroll- HbA1c nivåer over tid og utvikling av senkomplikasjoner ved diabetes (DCCT ved diabetes type 1 og UKPDS ved type 2 (5)). Figur 1 viser behandlingslinjer for diabetes som gjenspeiler gjeldene nasjonale retningslinjene.

Figur 1: Behandlingslinjer diabetes



\*Livsstilsråd er basis for all blodglukosesenkende behandling.

\*\*Vurderer medikamentell behandling ved høy Hb A<sub>1c</sub> og lite potensiale for endring av levevaner.

**Kommentar:** Ved diabetes type 2 er det behov for behandling over en langvarig periode, som regel er behandlingen livsvarig. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.

### 1.2.3 Behandling med exenatid (Bydureon)

Exenatid er en glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)- reseptoragonist som øker utskillelsen av insulin fra pankreas samtidig som den undertrykker utskillelsen av glukagon. Bruken av exenatid forbedrer glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes 2. Exenatid forsinketømmingen av magesekken, og derfor reduserer hastigheten på opptak av glukose fra maten til blodsirkulasjonen. Administrasjonen av exenatid er vist å redusere matinntaket som følge av minsket appetitt og økt metthetsfølelse og dette har bidratt til vektreduksjon. Exenatid administreres som subkutan injeksjon og finnes i to ulike formuleringer:

- Exenatid (Byetta) som administreres 2 ganger daglig. Anbefalt dosering er 5-10 µg to ganger daglig. Byetta har generell refusjon § 2.
- Exenatid (Bydureon) som administreres en gang i uken. Anbefalt dosering er 2 mg en gang i uken uavhengig av måltider. Bydureon er en langtidsvirkende formulering av exenatid med en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil som gjør det mulig å dosere en gang i uken.

Bydureon har identisk indikasjon som exenatid Byetta, dvs. behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med: metformin, sulfonyleurea, tiazolidindion eller metformin og sulfonyleurea eller metformin og thiazolidindion hos voksne som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte doser av disse orale legemidlene (6).

#### **Bivirkninger av Bydureon**

De hyppigste bivirkningene (> 5 %) var hovedsakelig gastrointestinale reaksjoner som kvalme, oppkast og diare eller forstoppelse i tillegg til hypoglykemi (med sulfonyleurea). Kvalme var mest fremtredende i oppstarten av behandlingen. I tillegg forekom reaksjoner på injeksjonsstedet (kløe og utslett), og hodepine. De fleste bivirkningsreaksjoner var milde til moderate. Bivirkningsfrekvens med Bydureon var den samme som i behandlingsgruppen med exenatid (Byetta) administrert to ganger daglig.

Vi henviser til SPC for mer detaljert informasjon.(6)

#### **Oppsummering**

Bydureon er en langtidsvirkende formulering av exenatid (injeksjon) som fra før finnes i form av en hurtigvirkende injeksjon (Byetta). Største fordelene med Bydureon er at legemiddelet skal administreres kun en gang per uke i motsetning til Byetta som gis 2 ganger om dagen. Administrasjonen er noe mer krevende da pasienten må blande selv og dette krever opplæring. Det er sannsynlig at exenatid Bydureon vil primært konkurrere om de samme pasientene som egner seg for behandling andre GPL-1 agonister: exenatid Byetta og liraglutid (Victoza) eller DPP-4 hemmere.

### 1.2.4 Behandling med komparator

Søkeren har valgt å sammenligne effekten av exenatid (Bydureon) 2 mg en gang i uken med følgende behandlingsalternativer:

- exenatid (Byetta) – subkutan dosering 10 µg to ganger daglig.
- liraglutid (Victoza) 1,2 mg subkutan dosering en gang daglig
- sitagliptin 100 mg daglig – peroral dosering

Mer detaljert omtale av vedlagte effektstudier og valg av komparator finnes i kap. 2.

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR EXENATID (BYDUREON)

Effektdokumentasjon for exenatid Bydureon består av seks fase III, randomiserte kontrollerte studier med Bydureon og med følgende komparatorer: exenatid Byetta 10 µg x 2 (DURATION-1 og 5), sitagliptin 100 mg eller pioglitazon 45 mg (DURATION-2); insulin glargin en gang daglig (DURATION-3); eller kombinasjonen av metformin, sitagliptin og pioglitazon (DURATION-4) eller liraglutid 1,8 mg x1 daglig (DURATION-6). I tillegg har søkeren utført en indirekte sammenligning av exenatid Byetta og liraglutid 1,2 + 1,8 mg daglig. Det finnes ikke studier med direkte sammenligning.

Legemiddelverket mener at det er primært studier med komparator: exenatid Byetta eller liraglutid (DURATION 1+5 og DURATION 6) som er mest relevante i refusjonssammenheng for den omsøkte pasientgruppen. Dette fordi disse legemidlene er i samme legemiddelklasse (GLP-1 agonister), de har relativ lik sikkerhetsprofil, reduserer effektivt HbA1c og mye tyder på at hovedforskjellen ligger i ulik doseringshyppighet. Se tabell 1.

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell1: Kliniske studier relevant for søknaden

Studie	Beskrivelse	Komparator	Referanser
DURATION-1  Pasientkarakteristika: Diabets 2 HbA1c 7,1-11,0 BMI: 25- 45 kg/m <sup>2</sup> Behandling i bunn: Mono-eller	Fase III, multisenter, RCT studie med åpent design. Varighet: 30 uker + extention inntil 2 år N = 303 (PP <sup>1</sup> ) N = 296 (ITT <sup>2</sup> )  Primær utfall: endring HbA1c etter 30 uker Andre utfallsmål: vekt, FSG nivå, triglyserider og kolesterol	Exenatid Byetta 5 µg 2 ganger daglig i 1 mnd. deretter 10 µg 2 ganger daglig subkutant	Drucker et al. 2008 (7) Best et al 2009 (8) Buse et al.2010 (9) Taylor et al 2011(10)

<sup>1</sup> Per protokoll populasjon

<sup>2</sup> ITT Intention to Treat populasjon

<p>kombinasjonsterapi: metformin, sulfonylurea, thiazolidindion i tillegg til diett og fysisk trening.</p> <p><b>Intervensjon:</b> Bydureon 2 mg ukentlig;</p>	<p><b>Resultater:</b> HbA1c Bydureon: - 1,9 % HbA1c Byetta: - 1,5 %</p> <p>Vektreduksjon i uke 30 Bydureon: -3,7 kg (0,47) Byetta – 3,6 kg (0,47) NB! Ikke statistisk signifikant forskjell</p> <p>Bivirkninger Bydureon vs. Byetta i uke 30 Kvalme: 26,4 % vs. 34,5 % Diare: 14, 1 % vs. 13,1 % Oppkast: Byetta: 18,6 % URT infeksjoner: Byetta 17,2 % Injeksjonssted reaksjon: Bydureon: 18,2 %</p> <p>Hypoglykemisk reaksjon (minor) 15,4 % i Byetta arm vs. 14,5 % i Bydureon arm hos pasienter på sulfonylurea.</p> <p>Livskvalitet IWQOL-lite questionnaire Begge grupper har vist økning i livskvalitet i uke 30, NB! Ikke statistisk signifikant.</p>		MacConell et al(11)
<p><b>Kommentar</b></p>	<p>DURATION-1 var designet som non-inferiority studie med exenatid Bydureon vs. Byetta mht. reduksjon av HbA1c i uke 30. Resultater rapportert etter 22 + 30 uker, og dretter oppfølging ved 74 uker og 126 uker – extention studie (65,8 % pasienter fullførte 126 uker). Exenatid Bydureon var non-inferiør med exenatid Byetta. Resultater var konsistente på tvers av ulike behandlingsalternativer med OAD gitt i bunn.</p>		
<p><b>DURATION-5</b> Se inklusjonskriterier for DURATION- 1</p> <p><b>Behandling i bunn:</b> Mono-eller kombinasjonsterapi metformin, sulfonylurea, thiazolidindion diett og fysisk trening.</p> <p><b>Intervensjon:</b> Bydureon 2 mg ukentlig;</p>	<p>Fase III, multisenter, RCT studie med åpent design. Varighet: 24 uker N = 254 (PP) N = 252 (ITT) 48 pasienter (19 %) trakk seg fra studien</p> <p><b>Primær utfall:</b> Hb1Ac i uke 24</p> <p><b>Resultater:</b> Baseline HbA1c: 8,5 HbA1c Bydureon -1,6% HbA1c Bayetta.-0,9 % Forskjell i gjennomsnittlig endring: - 0.67 (- 0.94 – 0.39)</p> <p>Vekttap: Baseline: 97 kg vs. 94 Vekt Bydureon: -2,3 kg Vekt Byetta: -1,4 kg Forskjell i gjennomsnittlig endring: -0,95 (-1.01; 0,01)</p> <p>Pasienter i Bydureon gruppen oppnådde signifikat</p>	Exenatid Byetta 10 µg 2 ganger daglig subkutant	Blevins 2011(12)

	<p>større reduksjon i Hb1Ac i løpet av studien. Signifikant større andel av pasienter i Bydureon gruppen oppnådde målet om HbA1c &lt; 7 % (58 % vs. 30 %)</p> <p><b>Bivirkningsprofil:</b> Insidensen av bivirkningsreaksjoner var lik i begge grupper- 69,8 % pasienter opplevde ≥ 1 bivirkning. Bydureon vs. Byetta Kvalme (14 %) vs. (35 %), Diaré: Bydureon 9,3 % Oppkast.: Byetta 8,9 % Hodepine: Byetta 8,1 % Svimmelhet: Byetta 6,5 % Øvre luftveisinfeksjoner: Byetta 7 % Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet var oftere rapportert for Bydureon (5,4 %). Det var ikke rapportert om alvorlige hypoglykemiske episoder i studieperioden.</p>		
<b>Kommentar</b>	DURATION – 5 var designet for å vise non-inferiority mellom exenatid Byetta og Bydureon mht. reduksjon av HbA1c i uke 24. Resultater viste at Bydureon gir bedre hypoglykemisk kontroll enn Byetta med større reduksjon av HbA1c. Resultater var konsistente på tvers av ulike behandlingsalternativer med OAD gitt i bunn.		
<p><b>DURATION-6</b> Pasienter med diabetes 2, HbA1c 7,1 % -11,0 %; BMI ≤ 45 kg/m<sup>2</sup>. <b>Behandling i bunn:</b> diett og fysisk aktivitet samt medikamentell behandling med metformin og /eller sulfonylurea eller metformin/pioglitazon  Intervensjon: exenatid Bydureon 2 mg en gang i uken</p>	<p>Fase III, multisenter, RCT åpen studie Varighet: 26 uker N =911 (ITT) Bydueron (461) +liraglutid (450) Pasienter som fullførte studien (completer pop.) Bydueron (400)/ 86,8 % Liraglutid (391)/ 86,9 %</p> <p><b>Primær utfall:</b> HbA1c endring fra baseline, glykemisk kontroll i uke 26 <b>Andre utfall:</b> endringer i kroppsvekt, risikofaktorer for kardiovaskulærsykdom, livskvalitet, sikkerhet</p> <p><b>Resultater:</b> Hb1Ac ved 26 uker: Mean (SE) HbA1c Bydureon: -1,3 % Hb1Ac liraglutid 1,8 mg -1,5 % 95 % KI (-1.38 til -1.18 vs. -1.58 til -1.38)</p> <p>Vektreduksjon ved 26 uker Bydureon: -2,7 kg Liraglutid 1,8 mg - 3,6 kg</p> <p><b>Bivirkninger:</b> Gastrointestinale reaksjoner var mest vanlige Bydureon vs. Liraglutid Kvalme: 9,3 % vs. 20,4 % Oppkast: 3,7 % vs. 10,7 % Diare: 6,1 % vs.- 13,1 % Hypoglykemia: 10,8 % vs. 8,9 %</p>	Liraglutid 1,8 mg daglig (i oppstarten 0,6 mg daglig, deretter gradvis opptrapping inntil 1,8 mg daglig)	Ikke publisert studie

	Hypoglykemisk reaksjoner (minor) Bydureon vs. liraglutid  10,8 % vs. 8,9 %		
<b>Kommentar</b>	Studien har vist at behandling med liraglutid 1,8 mg daglig gir noe større reduksjon i Hb1Ac og vektreduksjon enn behandling med Bydureon 2 mg ukentlig. Dette kan tyde på at liraglutid i doser 1,8 mg daglig er mer effektiv enn exenatid Bydureon på å redusere HbA1c nivåer og vekt. Dette er upubliserte resultater.		

### *Bivirkningsprofil*

Sikkerhet av exenatid Bydureon er dokumentert gjennom studier i DURATION 1-5 programmet. En dobbelblind studie med 26 ukers varighet (DURATION-2) sammenlignet effekten av Bydureon 2 mg en gang i uken og sitagliptin 100 mg daglig, pioglitazon 45 mg daglig kombinert med diett og fysisk aktivitet (13). Andelen av pasienter som avbrøt behandling pga. bivirkninger var størst i Bydureon gruppen (6,3 % vs. 3 % vs. 3,6 %). Kvalme, oppkast, hodepine og diare var mest rapporterte bivirkninger. DURATION 2 med 26 ukers varighet sammenlignet pasienter behandlet med metformin som fikk i tillegg Bydureon 2 mg ukentlig, sitagliptin 100mg daglig eller pioglitazon 45 mg daglig. Gastrointestinale bivirkninger var mest vanlige i Bydureon gruppen. En RCT med åpent design og pasienter på metformin eller metformin med sulfonyleurea sammenlignet effekten av Bydureon 2 mg ukentlig med insulin glargin (DURATION-3). Det var færre gastrointestinale bivirkninger i Bydureon armen.

Resultater fra de tidligere omtalte DURATION 1+ 5 studier viste at om lag 5 % av pasientene på exenatid (Bydureon eller Byetta) avbrøt behandlingen pga. bivirkninger. Bare 2 % av pasientene på oral medikamentell behandling (metformin og/ eller sulfonyleurea, thiazolidindion) rapporterte om avbrudd pga. bivirkninger (kvalme, diaré, hodepine). Gastrointestinale bivirkninger med exenatid er vanlige og er ofte årsaken til at behandlingen avbrytes. Kvalme var den mest rapporterte reaksjonen med lavere forekomst i Bydureon gruppen (0,5 %) vs. 1,5 % for Byetta og 0,3 % for alternativ oral behandling. Forekomsten av hypoglykemi med Exenatid Bydureon var generelt lav med flest tilfeller av major hypoglykemi hos pasienter behandlet i kombinasjon med sulfonyleurea.

Resultater fra den upubliserte studien DIURATION-6 tyder på at exenatid Bydureon forårsaker færre gastrointestinale bivirkninger av type kvalme og oppkast enn

liraglutid 1,8 mg daglig, men flere pasienter fikk diare i liraglutid gruppen enn i Bydureon gruppen (13,1 vs. 6,1%). Det var rapportert om flere tilfeller av minor hypoglykemi i gruppen som fikk Bydureon sammenlignet med liraglutid (10,8 % vs. 8,9 %). Det er uvisst om denne forskjellen er statistisk signifikant.

### *Immunogenisitet*

Utvikling av antistoffer hos pasienter behandlet med GPL-1 agonister er kjent. Hos de fleste pasienter som utvikler antistoffer reduseres antistofftitre over tid. Forekomsten av antistoffer predikerer ikke glykemisk kontroll for en individuell pasient. I kliniske studier med Bydureon hadde om lag 45 % av pasientene lave antistofftitre mot exenatid ved studiens slutt. I gjennomsnitt hadde 12 % av pasientene i fase III studier påvist høye antistofftitre. En del av disse ikke responderte på behandling med Bydureon.

Antistoffdannelse forekom hos om lag 62 % av pasienter på exenatid to ganger daglig (Byetta). I studier med liraglutid var det om lag 3 % av pasientene som utviklet antistoffer. Undersøkelser av antistoff positive prøver avdekket ingen signifikant kryssreaktivitet med lignende endogene peptider (glukagon eller GLP-1).

## 2.2 Metaanalyse

Søkeren har utført en nettverksmetaanalyse for sammenligning av exenatid Bydureon og liraglutid (1,2 mg og 1,8 mg) fordi det ikke finnes studier med direkte sammenligning av exenatid Bydureon og liraglutid 1,2 mg som antas å være den mest brukte dosen.

Inkluderte studier ble identifisert ved systematisk litteratursøk i databaser: EMBASE (OVID), MEDLINE (OVID), MEDLINE in Process (OVID) og Cochrane Library frem til mai 2011. I tillegg ble relevante farmasøytiske firma kontaktet. Totalt 22 randomiserte studier med minimum 24 ukers varighet og til sammen 10,816 pasienter ble inkludert i en systematisk oversikt. Felles komparator i den utførte nettverks metaanalysen var insulin glargin og Exenatid to ganger daglig (Byetta). Behandlingseffekter var sammenlignet med hensyn på endringer i HbA1c fra baseline i forhold til placebo. I tillegg til at exenatid Bydureon var sammenlignet med liraglutid 1,2 mg og 1,8 mg daglig og liraglutid 1.2mg var sammenlignet med liraglutid 1.8mg. Analysene er utført som '*random effect*' modell og viser endringer i HbA1c fra baseline (*mean differences*).



**Resultater:**

- *vs. placebo:* Exenatid Bydureon: -1.15 % (95 % CI -1.31, -1.00); liraglutid 1,2 mg daglig: -1.01 % (95 % CI -1.18, -0,85); og liraglutid 1,8 mg: -1.18 % (95 % CI -1.32 %, -1.04 %).
- *vs. aktiv komparator:* Exenatid Bydureon vs. liraglutid 1.2mg og vs. liraglutid 1.8mg viste henholdsvis: (95 % CI) -0,14 % (-0,34, 0,06) og 0,03 % (-0,14, 0,18).
- liraglutid 1.2mg vs. liraglutide 1.8mg: 0.17% (95 % CI 0.02, 0.30).

Resultater av metaanalysen var konsistente uavhengig av type antidiabetika behandling i bunn og varigheten av diabetes. Analysen tyder på at Exenatid Bydureon, liraglutid 1,2 mg og 1,8 mg har tilsvarende effekt på reduksjon av Hb1Ac.

## 2.3 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

### 2.3.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)<sup>3</sup>

#### Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Pasienter i DURATION studieprogram ble inkludert i studiene på bakgrunn av følgende felles inklusjonskriterier: voksne pasienter diagnostisert med diabetes 2 og med BMI 25-45 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c 7,1 til 11 % ved oppstart av studien og stabil vekt. De fleste studiene i DURATION programmet var utført utenfor Europa. Pasientene i samtlige studier fikk i oppstarten standardbehandling med diett og fysisk aktivitet i tillegg til medikamentell behandling med kombinasjon av metformin og andre orale antidiabetika. Unntaket var DURATION-2 studie hvor pasienter var behandlet med metformin som monoterapi. På tvers av de inkluderte studiene var det 69-100 % av pasienter som fikk metformin alene eller i kombinasjon med sulfonylurea eller thiazolidindion. Felles for pasientene var at de hadde utilstrekkelig kontroll av blodsukkernivåer til tross for gitt standardbehandling med høyeste doser. En liten andel av pasientene hadde mikro- eller makrovaskulære komplikasjoner.

Sammenlignet med en norsk pasientpopulasjon med diabetes type 2 var pasienter noe yngre (< 60 år) men har hatt diabetes noe lengre enn relevant gjennomsnitt norsk pasient (8,3 år). Hb1Ac verdier var noe høyere i studiepopulasjonen enn for den gjennomsnittlige norske pasienten som behandles med orale antidiabetika. Det synes også at flere norske diabetikere får kolesterolsenkende behandling og blodtrycksbehandling enn det som var

---

<sup>3</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome

rapportert for studiepopulasjonen. Til tross for disse forskjeller mener Legemiddelverket at det er rimelig å anta at studiepopulasjonen i DURATION-programmet gjenspeiler i hovedtrekk aktuell pasientgruppe som det søkes refusjon for, dvs. voksne pasienter med diabetes 2 og betydelig overvekt som ikke får tilstrekkelig glykemisk kontroll med metformin eller/ og sulfonylurea og hvor insulinbehandling ville vært alternativet.

#### Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Effektdata bygger på studier hvor Bydureon var dosert subkutant i dosen 2 mg en gang i uken. Behandlingen i bunn bestod av diett og fysisk aktivitet samt metformin eller metformin og sulfonylurea. Dette er i tråd med gjeldende anbefalinger.(2)

#### Komparator i forhold til klinisk praksis

Som komparator i den helseøkonomiske analysen skal det velges alternativet/ene som mest sannsynlig vil helt eller delvis bli erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk. Valg av exenatid Byetta og liraglutid 1,2 mg samt sitagliptin 100 mg som komparatorer i analysen gjenspeiler norsk klinisk praksis og reflekterer bruken av disse legemidler i behandlingen av diabetes (2). Legemiddelverket antar at Bydureon som injeksjonspreparat kun i mindre grad vil fortrenge legemidler i gruppen DDP-4 hemmere fordi disse er i tablettform. Vi antar derfor at bare en liten andel vil bytte til GPL-1 agonister. Denne antagelsen er svært usikker fordi Bydureon som ukentlig injeksjon representerer et nytt tilbud til overvektige diabetes 2 pasienter.

#### Resultater/utfallsmål (endepunkter)

DURATION programmet anvender godkjente endepunkter for diabetes studier med endringer i HbA1c fra baseline som primærendepunkt. Ideelt sett skulle vi ha resultater på slike endepunkter som diabetes relatert morbiditet og mortalitet, men slike utfallsmål krever langtidsstudier. Det er vist sammenheng mellom Hb1Ac nivåer og forekomsten av mikro- og makrovaskulære komplikasjoner (5).

#### *2.3.2 Oppsummering*

Effektdokumentasjonen bygger på seks studier fra DURATION programmet i tillegg til en nettverksmetaanalyse. Legemiddelverket mener at resultater fra direkte sammenligninger gir grunnlag for å anta at effekten av exenatid Bydureon på reduksjon av HbA1c etter minimum 26 uker behandling er tilsvarende eller bedre enn Byetta. Langtidsoppfølging inntil 126 uker viser vedvarende effekt av exenatid Bydureon på Hb1Ac. Det finnes ikke effektdata utover denne perioden.

Nettverksmetaanalyse av indirekte sammenligninger tyder på at exenatid Bydureon har tilsvarende effekt på Hb1Ac som liraglutid 1,8 mg og noe bedre enn 1,2 mg daglig.

DURATION- 6 studien med direkte sammenligning mot Liraglutid 1,8 mg viste imidlertid at liraglutid 1,8 gir bedre glykemisk kontroll og noe større vekttap enn exenatid Bydureon. Denne studien støtter dermed ikke resultater fra indirekte sammenligninger. DURATION-6 studien er ikke ferdig analysert og presenterte resultater er preliminaire, men manglende konsistens i resultatene skaper en viss usikkerhet.

I praksis mangler vi langtidsresultater for samtlige legemidler i gruppen GPL-1 analoger. I tillegg er markedet for antidiabetika i endring i påvente av nye legemidler i gruppen GPL-1 analoger og DPP-4 hemmere. Nylig ble det publisert en systematisk oversikt og metaanalyse av effektdata for alle GPL-1 agonister hos overvektige pasienter, med eller uten diabetes som bekrefter at behandlingen gir redusert Hb1Ac nivåer og vektreduksjon med relativ små forskjeller i effektstørrelse mellom aktuelle legemidler (14). Legemiddelverket mener at det er rimelig å anta tilnærmet likt effekt på de mellomliggende utfallsmål Hb1Ac og BMI selv om effektstørrelse varierer noe. Legemiddelverket anser at effekten av Bydureon i relevant populasjon er dokumentert gjennom velutførte kliniske studier.

De behandlingsalternativer som vil mest sannsynlig i størst grad foretrekkes av Bydureon pga. av enklere dosering (Byetta og liraglutid) er valgt som komparator i vedlagt analyse Dette er nærmere diskutert i kapittel 3.2

### **3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV EXENATID (BYDUREON)**

#### **3.1 Modell, metode og forutsetninger**

For å bevise at exenatid Bydureon er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for de aktuelle pasientgruppene har søkeren benyttet helseøkonomisk modell CORE. Modellen beregner langsiktige helseeffekter og økonomiske konsekvenser av ulike behandlingsintervensjoner hos pasienter med diabetes type 1 og 2. CORE-modellen er et anerkjent verktøy for modellering av kostnadseffektivitet av tiltak for diabetes. CORE modellen er tidligere kritisk vurdert på generelt grunnlag av Legemiddelverket i forbindelse med saksbehandlingen av Byetta og liraglutid. Vi er også kjent med kritisk vurdering av modellen utført av NICE (14).

Eli Lilly har benyttet CORE modellen til å analysere og ekstrapolere effekten fra de ulike kliniske studiene i DURATION programmet, og beregne langsiktige konsekvenser som senkomplikasjoner og kostnader forbundet med disse.

Modellen består av tre legemiddeløkonomiske analyser der exenatid Bydureon er sammenlignet med henholdsvis exenatid Byetta, liraglutid og sitagliptin i en norsk setting.

Søkeren har forsøkt å modellere langtidseffekter på harde endepunkter med utgangspunkt i effektdata på mellomliggende endepunkter som HbA1c, blodtrykk og vektreduksjon fra kliniske studier med oppfølging i inntil 30 uker. Bakgrunnen for dette er at vi mangler kliniske studier der effekten av GPL-1 agonister er målt i tilstrekkelig lang tid til å vise effekt på harde endepunkter som senkomplikasjoner og død. Dette gjelder alle legemidler i den gruppen.

Modellen består av 15 Markov sub-modeller som simulerer de store (makro og mikro) vaskulære komplikasjoner av type 2 diabetes i et livsløpsperspektiv. Hver sub-modell kjører samtidig og parallelt, slik at flere komplikasjoner innen hver Markov syklus kan over hele varigheten av modellen fanges opp.

Modellen omfatter alle direkte helserelaterte økonomiske konsekvenser av diabetes og diabetesbehandling, dvs. både ressursbruk knyttet til langsiktige senkomplikasjoner og til enkelte vanlige akutte komplikasjoner som hypoglykemier. Videre omregnes helseeffektene ved bruk av exenatid Bydureon sammenliknet med andre diabeteslegemidler (exenatid Byetta, liraglutid 1,2 mg daglig og sitagliptin) til kvalitetsjusterte leveår vunnet. Viktigste utfallsmål i analysene er kostnad per vunne leveår og kostnad per vunne QALY. Det beregnes også kumulativ innsidens og tid til diabetesrelaterte komplikasjoner, direkte kostnader, indirekte kostnader, og totale kostnader.

I modellen anvendes pasientdata og effektdata fra DURATION studiene supplert med effektdata fra et nettverk metaanalyse. Pasientene i disse studiene ble behandlet med ulike typer orale antidiabetika (monoterapi og kombinasjonsterapi), var overvektige, med BMI > 30 og hadde utilfredsstillende kontroll av Hb1Ac til tross for maksimal dosering av aktuelle legemidler. Varigheten av klinisk effekt av behandlingen med exenatid Bydureon modelleres til 5 år. Bootstrap simuleringer ble modellert med 1000 pasienter i 1000 gjentakelser basert på en 50 års tidshorison (dvs. livsløpsperspektiv).

Den innsendte modellen forutsetter at det er progresjon av sykdommen med sviktende bukspyttkjertels betacellefunksjon, slik at pasienter må bytte til insulin etter fem år.

### 3.1.1 *Analyseperspektiv og tidshorisont*

Analysene gjennomføres under to ulike perspektiver: et helsetjenesteperspektiv hvor direkte kostnader knyttet til behandling og komplikasjoner er inkludert, og et samfunnsperspektiv som inkluderer produksjonstap (indirekte kostnader) knyttet til sykdommen og eventuelle komplikasjoner. Samfunnsperspektivet er baseline i modellen. Analysen er utført med et livsløpsperspektiv (50 år).

### 3.1.2 *Pasientpopulasjonen i analysen*

Type 2-diabetes mellitus pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte doser av monoterapi: metformin, sulfonylurea og tiazolidindion, eller kombinasjonsterapi: metformin-sulfonylurea eller metformin-tiazolidindion (første og andre linje behandling). Legemiddelverket mener populasjonen i modellen er relevant for populasjonen det søkes refusjon for. Se detaljer i kap.2.3.1

### 3.1.3 *Intervensjon i analysen*

Bydureon er dosert subkutan i dosen 2 mg en gang i uken. Behandlingen er i kombinasjon med metformin eller metformin og sulfonylurea. Denne doseringen tilsvarer doseringen brukt i de forskjellige kliniske studiene i DURATION programmet og er i tråd med gjeldende anbefalinger.(2) Se detaljer i kap.2.3

### 3.1.4 *Komparatorene i analysen*

Exenatid Byetta, liraglutid 1,2 og sitagliptin 100 mg er komparatorene i analysen. Dette stemmer overens med de direkte sammenligningene i studiene DURATION 1, 2 og 5 og den indirekte sammenligningen i nettverk metaanalyse. I tillegg, gjenspeiler de valgte komparatorene norsk klinisk praksis og reflekterer bruken av disse legemidler i behandlingen av diabetes.

### 3.1.5 *Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)*

Legemiddelverket mener at søkeren har dokumentert at Exenatid Bydureon har tilsvarende eller bedre effekt på Hb1Ac reduksjon (-1,6 til -1,9 %) som Exenatid Byetta (-0,9 til -1,5 %) ved 24 og 30 ukers behandling (DURATION 1+ 5). Både pasienter på Bydureon og på exenatid Byetta oppnådde en vektreduksjon i uke 24 og 30 med henholdsvis (-2,3 til -3,7 kg) for Bydureon og (-1,4 til -3,6 kg), men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Upubliserte data fra DURATION-6 med direkte sammenligning av Liraglutid 1,8 mg daglig og 2 mg Bydureon ukentlig viser at begge behandlinger reduserer HbA1c, men at Liraglutid i doser 1,8 mg daglig gir noe bedre glykemisk kontroll og større vektapp enn depot formuleringen av Exenatid Bydureon. Den vedlagte metaanalyse av indirekte sammenligninger for Liraglutid 1,2 mg og Exenatid Bydureon tyder på at Exenatid

Bydureon gir noe bedre glykemisk kontroll enn Liraglutid 1,2 mg daglig og 1,8 mg daglig. Dette er ikke konsistent med preliminnære resultater fra DURATION 6. Det er derfor en viss usikkerhet knyttet til effektstørrelse på Hb1Ac reduksjon og vekt tap ved sammenligning av Exenatid Bydureon vs. liraglutid 1,2 og 1,8 mg daglig. Tabell 2 viser effekt og sikkerhet på tvers av studiene for alle relevante GPL-1 agonister.

Legemiddelverket har ikke vurdert nyttevekter som er knyttet til helsegevinst som følge av mindre forekomst av diabetes relaterte komplikasjoner og som er brukt i modellen. Dette fordi vi har valgt å ikke bruke resultater fra modellen i vår vurdering av kostnadsnytte. Se diskusjon i kap. 3.2

### 3.1.6 Kostnader (input data)

Tabell: Kostnader av behandling med GPL-1 agonister

Produkt	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP	AUP	Døgn-dose	Legemiddel-kostnad per døgn (AUP)	Døgn-kostnad inkl. nåler	Årlig-kostnad
Bydureon	2 mg/ml	4 sett/28 dager	729,55	983,4	1 dose per uke	35,12	35,12	12 819,54
Byetta	5 eller 10 µg/dose	60 doser	700,19	945,2	2 doser	31,51	34,07	12 434,33
Victoza	6mg/ml	3x3 ml	1 114,84	1 484,30	1,2 mg	32,98	34,26	12 506,52
Victoza	6mg/ml	3x3 ml	1 114,84	1 484,30	1,8 mg	49,47	50,75	18 523,75

Årlige kostnader for behandling med Exenatid Bydureon er sammenlignbare med kostnader for behandling med Exenatid Byetta, liraglutid 1,2 mg daglig eller liraglutid 1,8 mg daglig. Vi har ikke tatt med eventuelle kostnader knyttet til opplæring av pasienter som skal bruke Bydureon. Det antas at pasientene kan administrere dosene selv etter gitt initial opplæring. Hvis dosen av Bydureon skal settes av hjemmesykepleien vil dette øke behandlingskostnader. Legemiddelverket mener at det er lite sannsynlig at dette vil omfatte mange pasienter.

### 3.2 Legemiddelverkets egne beregninger

Legemiddelverket har ikke lagt avgjørende vekt i vurderingen av refusjonsverdighet på refusjonssøkers helseøkonomisk analyse. Bakgrunnen for dette er at forskjellen i effektvariabler (primære utfallsmål) for behandling med exenatid Bydureon, exenatid Byetta eller liraglutid 1,2 mg daglig er relativ små. Behandlingskostnader per år er sammenlignbare. Sikkerhetsprofil er også ganske lik med overvekt av gastrointestinale

reaksjoner, men generelt med lav risiko for hypoglykemiske reaksjoner. Tabellen under oppsummerer karakteristika av aktuelle GPL-1 agonister.

Tabell 2: GPL-1 agonister (15)

Karakteristika	Byetta	Liraglutid	Bydureon
GLP-1 agonist	53 %	97 %	53 %
Antistoffdannelse	38 % lave 6 % høye antistofftitre	8,6 % antistoffer	45 % lave antistofftitre 12 % høye antistofftitre
Administrasjon	subkutant	subkutant	subkutant
Dosering	To ganger daglig 1 mnd. 5 mcg x 2 Deretter 10mcgx2	En gang daglig 1 uke 0,6 mg x1 Deretter 1,2 mg x1 Kan økes til 1,8 mgx1 ved behov	En gang i uken 2 mgx1/uke
Mat interaksjon	Må tas før måltid	Uavhengig av matinntaket	Uavhengig av matinntaket
Halveringstid	2,4 timer	13 timer	
HbA1c reduksjon	-0,8 til -0,9 %	- 1,0 til 1,5 %	-1,7 til -1,9 %
Vektreduksjon	-1,6 kg til -2,8 kg (30 uker)	-0,2 kg til -2,8 kg (26 uker)	-2,4 til -3,7 kg (uke 30)
Indisert i kombinasjon med orale antidiabetika	Metformin og/eller sulfonylurea	Metformin og/eller sulfonylurea	Metformin og/eller sulfonylurea
Bivirkninger	Kvalme, oppkast, diaré. Hypoglykemi med sulfonylurea	Hodepine, kvalme, oppkast, diaré. Hypoglykemi med sulfonylurea	Kvalme, oppkast, diaré. Hypoglykemi med sulfonylurea

Slik det fremgår av tabell 2 er effektdata relativt like (15). Hovedforskjellen synes å være doseringsfrekvens med dosering en gang uken vs. 1-2 ganger daglig. Variabler som endringer i HbA1c og BMI fra baseline til uke 24 og uke 30, behandlingens varighet og valg av nyttevekter for helse-nytte forholdet som følge av vekttap størst innvirkning på kostnadseffektiviteten i den innsendte helseøkonomiske analysen i CORE modellen. Dette medfører at selv mindre endringer i disse variablene endrer resultater i den helseøkonomiske analysen. Antagelse om vedvarende effekt over 5 år er ikke dokumentert i kliniske studier. Legemiddelverket mener at generell mangel på dokumentert nytteverdi av relativt små endringer i HbA1c på diabetesrelaterte komplikasjoner langt frem i tid og mangel på langtidseffekt data ved behandling av ulike typer GPL-1 agonister medfører usikkerheten i resultater i søkers analyse som bare delvis blir redusert gjennom utførte sensitivitetsanalyser.

Legemiddelverket mener at, gitt foreliggende data, er det rimelig å avgrense den økonomiske analysen til en vurdering av effekter og kostnader av Bydureon vs. de legemidlene som antas å bli foretrekket. På tross av en viss usikkerhet knyttet til effektivitet, som er en forutsetning for en kostnadsminimeringsanalyse, har vi valgt å sammenligne

Exenatid Bydureon kun mot andre GPL-1 agonister (exenatid Byetta og Liraglutid) som alternativ til den vedlagte analysen i CORE modellen, da vi forventer at det er primært disse som blir fortrenget av Bydureon. Effektstørrelse varierer noe men alle tre legemidler har godt dokumentert effekt på reduksjon av Hb1Ac og vektreduksjon. Behandlingskostnader er nærmest like med inntil  $\pm 5$  % i forskjell.

Sitagliptin derimot tilhører en annen legemiddelgruppe (DDP-4 hemmere) hvor det per i dag finnes to andre legemidler: Galvus og Onglyza som skal også kunne brukes i den samme pasientgruppen som exenatid og liraglutid. Dette er legemidler som administreres peroralt og vi antar at kun en mindre andel av pasienter vil vurdere å bytte til injeksjonspreparater og derfor har vi ikke inkludert sitagliptin i analysen.

Det antas at Bydureon vil kunne fortrenge Byetta på grunn av behov for færre injeksjoner. Søkeren anslår at Bydureon vil fortrenge inntil 70 % av markedet for Byetta. Liraglutid tilhører den samme legemiddelgruppen (GLP-1 agonister) og anses som aktuell behandlingsalternativ til exenatid (injeksjon 1 gang daglig). Søkeren anslår at Bydureon kan fortrenge opptil 50 % av markedet for liraglutid over tid.

## 4 DISKUSJON

### 4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelverket har vurdert innsendt refusjonssøknad for Exenatid Bydureon en gang i uka til behandling av pasienter i henhold til følgende indikasjon:

Behandling av voksne med type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av metformin og/eller sulfonylurea gitt alene eller sammen.

Legemiddelforskriften § 14-3 stiller fire faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon: sykdommens alvorlighet og langvarighet, i tillegg til legemidlets effekt og kostnadseffektivitet. Diabetes mellitus type 2 er en alvorlig sykdom som krever langvarig behandling. Exenatid Bydureon en gang i uka har godt dokumentert effekt på HbA1c reduksjon ved 24 og 30 ukers behandling i DURATION (1 + 5) studier. HbA1c reduksjon er et anerkjent mellomliggende endepunkt i diabetes mellitus type 2 studier (4). Videre bidrar exenatid Bydureon en gang i uka til vektreduksjon i uke 24 og 30 med henholdsvis 2,3 til 3,7 kilo (DURATION studiene). Dette er spesielt gunstig hos overvektige diabetes 2 pasienter. Legemiddelverket anser at de faglige kriteriene for godt vitenskapelig dokumenter effekt i relevant pasientgruppe for oppfylt.



Når det gjelder kriterier om kostnadseffektivitet så har søkeren valgt å sende inn en kompleks modell som kombinerer kohort- og individmodellering (CORE). CORE modellen er presentert i forskjellige artikler og er validert til å modellere sykdomsutvikling med diabetes. Søkeren har valgt de mest aktuelle komparatorer og analysene er utført i henhold til gjeldende anbefalinger. Legemiddelverket har ikke gransket modellen i detalj. Med utgangspunkt i de relativ små forskjeller i effekt og kostnader har Legemiddelverket valgt å utføre en forenklet kostnadsminimeringsanalyse.

Resultater tyder på at kostnadene ved Bydureon en gang i uka står i et rimelig forhold til behandlingssmessig verdi og til kostnader for alternativ behandling med Byetta eller med liraglutid 1,2 mg daglig, gitt dagens priser. Gitt de opplysningene som foreligger om effekter og kostnader for Bydureon sammenlignet med både Byetta og Victoza 1,2 mg (liraglutid), mener Legemiddelverket å ha tilstrekkelig grunnlag til å konkludere at Bydureon vil være et kostnadseffektivt alternativt til gruppen av overvektige pasienter. Gitt at pasienter kan dra nytte av en dosering per uke (Bydureon) framfor daglig dosering (Victoza og Byetta), aksepterer Legemiddelverket noe høyere pris for Bydureon enn prisen for Byetta. Konklusjonen støttes av den innsendte legemiddeløkonomiske analysen og Legemiddelverkets egne beregninger. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht kostnadseffektivitet anses som oppfylt.

De faglige kriteriene i legemiddelforskriften synes oppfylt. Legemiddelverket har vedtatt at exenatid Bydureon innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 19.mars 2012 med følgende refusjonsberettiget bruk: *Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/ eller sulfonylurea hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene.* Refusjonen gis for hele indikasjonsområdet men med vilkår. Se kap.4.1.1

#### 4.1.1 Vilkår

Refusjonskode T90: Diabetes ikke insulinavhengig (ICPC) /Diabetes mellitus type 2 (ICD)  
Refusjonsvilkår: Vilkår 191

- Kun til pasienter med BMI lik eller over 30 for de med europeisk avstamning.
- Kun til pasienter hvor insulin ville vært alternativet.
- Kun til pasienter som oppnår et vekttap på 3 % eller mer på 1 år og 5 % eller mer på 2 år.
- Forskrivning kan kun foretas i samråd med spesialist i indremedisin eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet. Navn på spesialist/sykehusavdeling skal dokumenteres i journal.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Etter forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften)§14-15 (krav til kostnad for folketrygden) skal ikke forhåndsgodkjent refusjon innvilges uten Stortingets samtykke, dersom dette medfører en utgiftsvekst for folketrygden som årlig vil overstige fem millioner kroner (den såkalte bagatellgrensen). Søkeren har derfor sendt inn en analyse av konsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett dersom exenatid Bydureon får forhåndsgodkjent refusjon. Det er blant annet benyttet norske epidemiologiske data, data fra HELFO, Reseptregisteret og Statens Legemiddelverk. Søkeren har også presentert antagelser om utviklingen av Bydureons andel av markedet i forhold til andre legemidler som benyttes i behandling av type 2 diabetes mellitus (insulin, GLP1 hemmere og DPP4-hemmere) de neste fem årene.

Tabellen nedenfor viser søkerens egne beregninger som er basert på følgende antagelser:

- Den totale pasientpopulasjonen vil ikke øke dersom Bydureon en gang i uka innvilges forhåndsgodkjent refusjon fordi gruppen er veldefinert og godt avgrenset. Dvs. at GPL-1 markedet = 100 %.
- Bydureon vil kun fortrenge de andre legemidler som allerede finnes på forhåndsgodkjent refusjon (Byetta, Victoza, insulin og DPP-4 hemmere).
- I det femte året etter refusjonsinnvilgelse vil Bydureon redusere markedsandelen til Byetta med ....., markedsandelen til Victoza .....og markedsandelen til Januvia (hvorav pasientene har BMI>30) med .....

Tabellen under viser planlagt salgsutvikling frem mot år 2016 .

*OBS! Tabellen er unntatt offentlighet pga. forretningshemmeligheter*

11/11839

LØ/LR/

28-03-2012

side  
27/31

Tabellen nedenfor viser **Legemiddelverkets** egne beregninger

<b>Med forhåndsgodkjent refusjon for Bydureon</b>						
<b>Antall pasienter</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>
Byetta	610	350	315	280	245	210
Victoza	1 700	1 470	1 625	1 620	1 540	1 425
DPP-4 (BMI>30)	4 144	5 127	5 837	6 421	6 801	7 140
Bydureon	40	1 032	1 379	1 631	1 925	2 136
<b>netto</b>	<b>6 494</b>	<b>7 979</b>	<b>9 156</b>	<b>9 952</b>	<b>10 511</b>	<b>10 911</b>
Kostnad Byetta	7 584 941	4 352 016	3 916 814	3 481 612	3 046 411	2 611 209
Kostnad Victoza	21 261 84	18 384 584	20 323 95	20 260 562	19 260 40	17 821 791
Kostnad DPP-4 (BMI>30)	23 526 483	29 107 209	33 138 050	36 453 558	38 610 909	40 535 494
Kostnad Bydureon	512 760	13 229 765	17 678 146	20 908 670	24 677 615	27 382 537
<b>Total</b>	<b>52 885 268</b>	<b>65 073 575</b>	<b>75 056 104</b>	<b>81 104 403</b>	<b>85 594 975</b>	<b>88 351 031</b>
<b>Uten forhåndsgodkjent refusjon for Bydureon</b>						
<b>Antall pasienter</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>
Byetta	635	670	658	652	646	640
Victoza	1 700	2 085	2 500	2 676	2 773	2 820
DPP-4 (BMI>30)	4 144	5 174	5 956	6 544	7 002	7 351
Bydureon	15	50	70	80	90	100
<b>Total</b>	<b>6 494</b>	<b>7 979</b>	<b>9 184</b>	<b>9 952</b>	<b>10 511</b>	<b>10 911</b>
Kostnad Byetta	7 895 800	8 331 1	8 181 789	8 107 183	8 032 577	7 957 971
Kostnad Victoza	21 261 84	26 076 94	31 266 300	33 467 448	34 680 580	35 268 386
Kostnad DPP-4 (BMI>30)	23 526 483	29 374 040	33 813 641	37 151 859	39 752 034	41 733 391
Kostnad Bydureon	192 293	640 977	897 368	1 025 563	1 153 759	1 281 954
<b>Total</b>	<b>52 875 659</b>	<b>64 422 112</b>	<b>74 159 098</b>	<b>79 752 052</b>	<b>83 618 950</b>	<b>86 241 703</b>
Kostnad med ref. - Kostnad uten ref.	9 609	651 463	897 006	1 352 350	1 976 025	2 109 329

Basert på forutsetningene lagt fram av søkeren, kommer Bydureon til å få 2 136 pasienter i året fem fra en total pasientpopulasjonen som inneholder 10 911 pasienter. Dette stemmer overens med Legemiddelverkets egne beregninger. Søkeren anslår at dette vil føre til et inkrementelt budsjett virkning i folketrygden på om lag 800 000 kroner.

Legemiddelverkets egne grove beregninger i tabellen ovenfor anslår et budsjett virkning på om lag 2,1 millioner Nok. Disse resultatene er usikre, men tyder på at konsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett av å inkludere Bydureon i ordningen for forhåndsgodkjent refusjon ikke vil overstige bagatellgrensen på fem millioner i år fem (2016). Dette forutsetter at Bydureon vil konkurrere hovedsakelig med legemidler i gruppen GLP-1 agonister og at gitte vilkår for refusjonen overholdes.

## **6 KONKLUSJON**

Gitt foreliggende dokumentasjon og godkjent pris, det er sannsynlig at behandling med exenatid (Bydureon) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Refusjonen er innvilget med tilsvarende vilkår som for exenatid Byetta og liraglutid. Se refusjonsvedtak.

Statens legemiddelverk, 28-03-2012

Pilar Martin Vivaldi (e.f.)  
fung. seksjonssjef

Krystyna Hviding  
seniorrådgiver

David Mwaura  
forsker

## REFERANSER

1. Legemiddelhåndboka: Diabetes 2011. Available from: [www.legemiddelhanboka.no](http://www.legemiddelhanboka.no).
2. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for behandling av diabetes. 2010.
3. Strom H, Engeland A, Eriksen E, Sakshaug S, Ronning M. [How many and who are receiving medication for diabetes mellitus?]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2006;126(6):768-70. Epub 2006/03/17. Hvor mange og hvem behandles medikamentelt for diabetes mellitus?
4. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer. Diabetes. Forebygging, diagnostikk og behandling. 2009.
5. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):405-12. Epub 2000/08/11.
6. Preparatomtale (SPC): Bydueron. Sist godkjent: 07.06.2011. 1011.
7. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet. 2008;372(9645):1240-50. Epub 2008/09/11.
8. Best JH, Boye KS, Rubin RR, Cao D, Kim TH, Peyrot M. Improved treatment satisfaction and weight-related quality of life with exenatide once weekly or twice daily. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2009;26(7):722-8. Epub 2009/07/04.
9. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, Kim T, Walsh B, Hu H, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. Diabetes care. 2010;33(6):1255-61. Epub 2010/03/11.
10. Taylor K, Gurney K, Han J, Pencek R, Walsh B, Trautmann M. Exenatide once weekly treatment maintained improvements in glycemic control and weight loss over 2 years. BMC endocrine disorders. 2011;11:9. Epub 2011/05/03.
11. Macconell L, Brown C, Gurney K, Han J. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy. 2012;5:29-41. Epub 2012/03/01.
12. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(5):1301-10. Epub 2011/02/11.

13. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):431-9. Epub 2010/06/29.
14. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771. Epub 2012/01/13.
15. Gault V. Latest insights into incretin-based therapies and the importance of cardiovascular risk factor control: an update report from EASD, Stockholm, September 2010.