

Refusjonsrapport

Eksenatid (Byetta) til behandling av
Diabetes mellitus type 2.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

08-12-2016

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.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)



08.12.2015

15/00164-6
FRH/PMV

side 3 av 27

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for eksenatid (Byetta) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Eksenatid er indisert til behandling av type 2-diabetes mellitus i kombinasjon med:

- metformin, sulfonylureapreparat, tiazolidindioner, metformin og sulfonylurea, metformin og tiazolidindion

Hos voksne som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene. Byetta er også indisert som tilleggsbehandling til basal insulin, med eller uten metformin og/eller pioglitazon hos voksne som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll med disse medikamentene.

Bakgrunn:

Eksenatid har generell refusjon for behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som alternativ før oppstart. Legemiddelfirma søker nå om generell refusjon av eksenatid for behandling av type 2 diabetes i kombinasjon med basal insulin.

Vedtak:

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er eksenatid (Byetta) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Til behandling av type 2-diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin 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 type 2	198	E11	Diabetes mellitus type 2	198

Vilkår: 198: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med: - kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller - metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller - sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin



INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	5
1 BAKGRUNN	6
1.1 DIABETES MELLITUS TYPE 2 (1).....	6
1.2 BEHANDLING	6
1.2.1 <i>Behandling med eksenatid (Byetta)</i>	6
1.2.2 <i>Behandling med komparator (lixisenatid (Lyxumia) og hurtigvirkende insulin)</i>	7
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR EKSENATID (BYETTA)	7
2.1 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDET KLINISK DOKUMENTASJON	8
2.1.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	12
2.1.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	12
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV EKSENATID (BYETTA)	12
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	13
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	15
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	15
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	16
<i>Komparator</i>	16
3.1.4 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	16
3.1.5 <i>Kostnader (input data)</i>	18
3.2 RESULTATER	20
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	21
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	21
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	21
3.4.2 <i>Modellstruktur</i>	21
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	22
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	23
3.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	23
3.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	23
3.5 OPPSUMMERING	23
4 DISKUSJON	24
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	24
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	24
6 KONKLUSJON	26
REFERANSER	27



08.12.2015

15/00164-6
FRH/PMV

side 5 av 27

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: AstraZeneca
Preparat: Byetta
Virkestoff: Eksenatid
Indikasjon: Behandling av type 2-diabetes mellitus som tilleggsbehandling til basal insulin, med eller uten metformin og/eller pioglitazon hos voksne som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll med disse medikamentene.

ATC-nr: A10BX04

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 28-12-2015
Saksbehandling startet: 04-01-2015
Opphold i saksbehandlingen: 97 dager
Vedtak fattet: 08-12-2015
Saksbehandlingstid: 241 dager



1 BAKGRUNN

1.1 Diabetes mellitus type 2 (1)

Diabetes er en kronisk metabolsk sykdom som over tid fører til en rekke komplikasjoner knyttet til langvarig hyperglykemi; som retinopati, nevropati og kardiovaskulær sykdom.

Sykdommen deles inn i type 1 og type 2 (T2D). Det er kun T2D som er relevant for denne refusjonssøknaden grunnet eksenatides indikasjon.

Type 2 diabetes er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. De akutte komplikasjonene ved diabetes er hyperglykemi. Utviklingen av senkomplikasjoner er avhengig av hvor lenge man har hatt sykdommen, og hvor godt regulert den har vært.

Legemiddelforskriftens krav til at legemiddelet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom er oppfylt.

Søker antar at rundt 650 pasienter vil bruke eksenatid i kombinasjon med basal insulin om 5 år.

1.2 Behandling

Det finnes retningslinjer for behandling av diabetes. Retningslinjene forventes å oppdateres i 2016.

Legemiddelverket henviser til retningslinjene (1) samt publiserte refusjonsrapporter for andre legemidler til behandling av T2D.

Retningslinjene omtaler ikke bruk av GLP-1 analoger i kombinasjon med basal insulin ettersom GLP-1 analoger har fått utvidet indikasjon og bruk etter at retningslinjene for behandling av diabetes type 2 ble publisert i 2009.

Ved diabetes type 2 er det behov for behandling over en langvarig periode, som regel livsvarig. Legemiddelforskriftens krav til langvarigbehandling anses som oppfylt.

1.2.1 Behandling med eksenatid (Byetta)

Behandling med eksenatid skal initieres med 5 mikrogram eksenatid gitt to ganger daglig (BID) i minimum én måned for å bedre toleransen. Dosen med eksenatid kan deretter økes til 10 mikrogram to ganger daglig (BID) for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere. Høyere doser enn 10 mikrogram to ganger daglig (BID) er ikke anbefalt.

Eksenatid anbefales til pasienter med type 2 diabetes som allerede får metformin, et sulfonylureapreparat, pioglitazon og/eller et basal insulin. Bruken av eksenatid kan fortsette når basal insulin legges til eksisterende terapi.

Det er ikke nødvendig å justere eksenatid-dosen basert på daglig selvmonitorering av blodglukose. Selvmonitorering av blodglukose kan imidlertid bli nødvendig for å justere dosen av sulfonylurea eller dosen av basal insulin.



1.2.2 Behandling med komparator (lixisenatid (Lyxumia) og hurtigvirkende insulin)

Per i dag finnes det flere preparater til behandling av T2D som i den senere tid har fått utvidet indikasjon slik at den også omfatter behandling i kombinasjon med basal insulin.

Før dette, var det hurtigvirkende insulin som var behandlingsstandard dersom pasientene ikke oppnådde tilstrekkelig kontroll med basal insulin i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea.

DPP4-hemmere og SGLT2 har refusjon i kombinasjon med insulin.

Når det gjelder GLP-analoger, er det lixisenatid som fikk refusjon først.

Det er fortsatt et stort antall pasienter som bruker hurtigvirkende insulin. Lixisenatid har økt salget betraktelig etter innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon.

Legemiddelverket godtar lixisenatid og hurtigvirkende insulin som komparatorer.

Behandling med Lixisenatid:

Lixisenatid doseres med en opptitrering der startdosen er 10 mikrogram én gang daglig i 14 dager. Vedlikeholdsdosen er 20 mikrogram daglig fast fra dag 15. Lixisenatid doseres én gang daglig, i løpet av timen før et av dagens måltider. Det anbefales at den fastende injeksjonen gis til det samme måltidet hver dag, til det mest passende måltidet. Dersom en dose ikke blir gitt skal den injiseres i løpet av timen før det neste måltidet. Dersom lixisenatid legges til eksisterende metforminbehandling kan metformindosen beholdes uendret. Det henvises til retningslinjer og SPC for lixisenatid for ytterligere informasjon.

Behandling med basal insulin:

Det henvises til retningslinjer og SPC for de ulike hurtigvirkende insuliner (www.legemiddelverket.no).

Legemiddelverket har vurdert hvorvidt DPP4- hemmere eller SGLT2 også kan være aktuelle komparatorer. Legemiddelverket anser at gitt tidsrommet fra disse preparatene fikk refusjon og at disse er i tablettform så er de mindre relevante som komparatorer. Allikevel mener Legemiddelverket at en gruppegjennomgang for refusjon av legemidler til behandling av T2D kan være aktuelt å gjennomføre på et senere tidspunkt.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR EKSENATID (BYETTA)

Det finnes fire RCT studier der eksenatid brukes i kombinasjon med insulin:

Arnold S et al. (2)

Buse JB et al. (3)



08.12.2015

15/00164-6
FRH/PMV

side 8 av 27

Riddle et al. (4) og
Diamant et al. (5).

I Diamant et al. (5) sammenlignes eksenatid+ basal insulin med basal insulin+ insulin lispro (metformin i bunn hos flest pasienter). I denne studien viste eksenatid en sammenlignbar effekt på HbA1c men fordelaktig effekt på vekt (nedgang) og insidens av hypoglykemier.

Det finnes en studie, GetGoal-X, der lixisenatid sammenlignes med eksenatid (basal insulin er ikke en del av behandlingsarmene i denne studien). Resultatene viste at lixisenatid er non- inferior til eksenatid.

Indirekte sammenligninger

Det ble ikke tilsendt indirekte sammenlikning mellom eksenatid og lixisenatid i den opprinnelig søknaden, men det ble ettersendt på forespørsel i løpet av saksbehandlingen.

2.1 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket hadde noen uklare punkter som ble etterspurt i klokkestoppbrev.

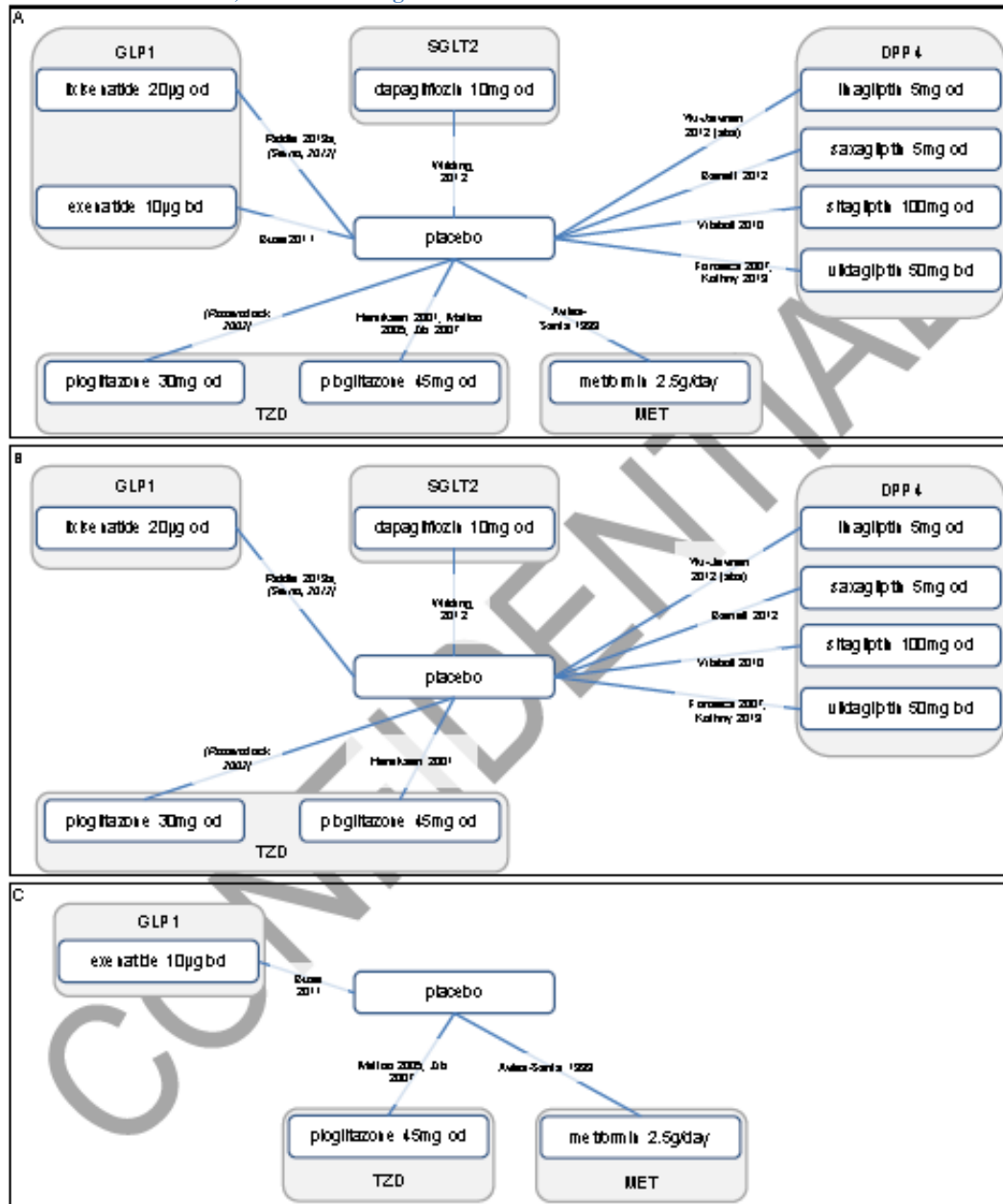
Søkeren sendte, etter Legemiddelverkets innspill, en oppdatert indirekte sammenligning, fra den som ble sendt da Legemiddelverket vurderte refusjonsverdighet for dapagliflozin (ref. legemiddelverkets saks nr. 13/00202).

Den oppdaterte sammenligningen tar en bayesiansk tilnærming (noe som Legemiddelverket anser som riktigere i dette tilfellet) og inkluderer resultatene fra GLP -1 analogene (ikke liraglutid).

Det er følgende studier som ble lagt til i forbindelse med vurderingen av eksenatid:



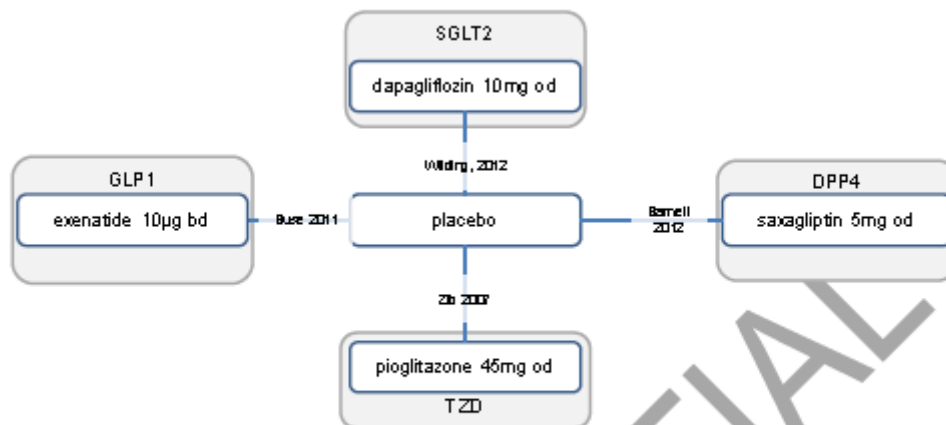
Figur 1: Studiene som ble inkludert for effekt i vektendring i den oppdaterte ITC. A) Alle studiene, B) Studier med stabil dose insulin C) TTT insulin regime studier



od, once daily; bd, twice daily; DPP4, dipeptidyl peptidase-4; GLP1, glucagon-like peptide-1; MET, metformin; SGLT2, sodium glucose transporter-2; [Studies in square brackets are in SA only]



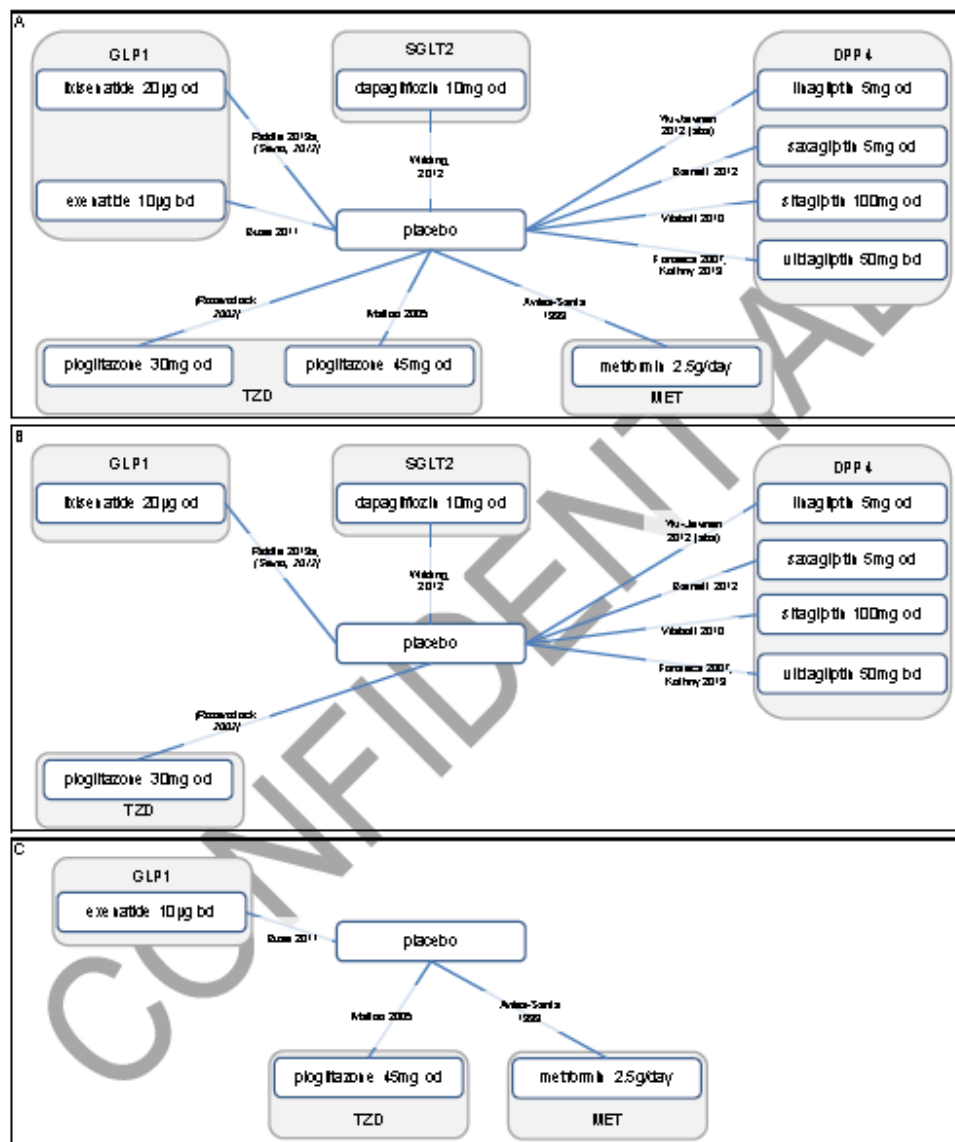
Figur 2: Studiene som ble inkludert for effekt i blodtrykk den oppdaterte ITC.



od, once daily; bd, twice daily; DPP4, dipeptidyl peptidase-4; GLP1, glucagon-like peptide-1; MET, metformin; SGLT2, sodium glucose transporter-2



Figur 3: Studiene som ble inkludert for effekt i hypoglykemier i den oppdaterte ITC. A) Alle studiene, B) Studier med stabil dose insulin C) TTT insulin regime studier



od, once daily; bd, twice daily; DPP4, dipeptidyl peptidase-4; GLP1, glucagon-like peptide-1; MET, metformin; SGLT2, sodium glucose transporter-2; [Studies in square brackets are in SA only]

Siden denne indirekte sammenligningen er en oppdatert versjon av ITC som Legemiddelverket vurderte da refusjonsverdighet for dapagliflozin ble vurdert (ref. legemiddelverkets saks nr. 13/00202), vil Legemiddelverket ikke bruke tid på å redegjøre det tekniske fra den indirekte sammenligningen i denne rapporten grunnet likheten med den allerede vurderte ITC fra 2013.



2.1.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Legemiddelverket mener at det er vanskelig å forutsi den aktuelle pasientpopulasjon for behandling av pasienter med T2D som vil bruke eksenatid i kombinasjon med basal insulin. I tillegg brukes det indirekte sammenligninger der pasientpopulasjonenes kjennetegn er variable (det tas høyde for dette i analysene).

Legemiddelverket antar at pasientpopulasjonene som er brukt i kliniske studier, samt utfallsmålene vil kunne overføres til en norsk (begrenset) pasientpopulasjon som vil ha behov for behandlingen med eksenatid i kombinasjon med basal insulin.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Intervensjon (eksenatid to ganger daglig) er i henhold til SPC og norsk klinisk praksis. Det forutsettes at behandling med metformin legges i bunn hos alle pasienter.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Legemiddelverket anser hurtigvirkende insulin og lixisenatid som relevante komparatorer.

Legemiddelverket mener ettersom indirekte sammenligning samt data fra non-inferior studien er godt nok til å dokumentere effektforskjell mellom eksenatid og relevante komparator.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Resultatene er relevante for vurderingen av effektdata samt kostnadseffektiviteten.

2.1.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Innsendt dokumentasjon har tilfredsstillende kvalitet med den usikkerheten en indirekte sammenligning innebærer. Legemiddelverket mener dokumentasjonen er tilstrekkelig for å akseptere de anslåtte effektforskjellene mellom eksenatid og de relevante komparatorene.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV EKSENATID (BYETTA)

Søker har utviklet en modell som er benyttet for å rapportere resultater fra tre cost utility-analyser (CUA) der eksenatid i kombinasjon med basal insulin og metformin sammenlignes med henholdsvis

1. Metformin, basal insulin og placebo
2. Metformin, basal insulin og hurtigvirkende insulin
3. Metformin, basal insulin og lixisenatid.

Modellen beregner kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs) og per vunne leveår.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome



Legemiddelverket anser henholdsvis scenarioene 2 og 3 som mest relevante for vurderingen.

Heretter vil denne rapporten vurdere kostnadseffektivitet av eksenatid med metformin i bunn i alle scenarioene selv om det ikke alltid er spesifisert.

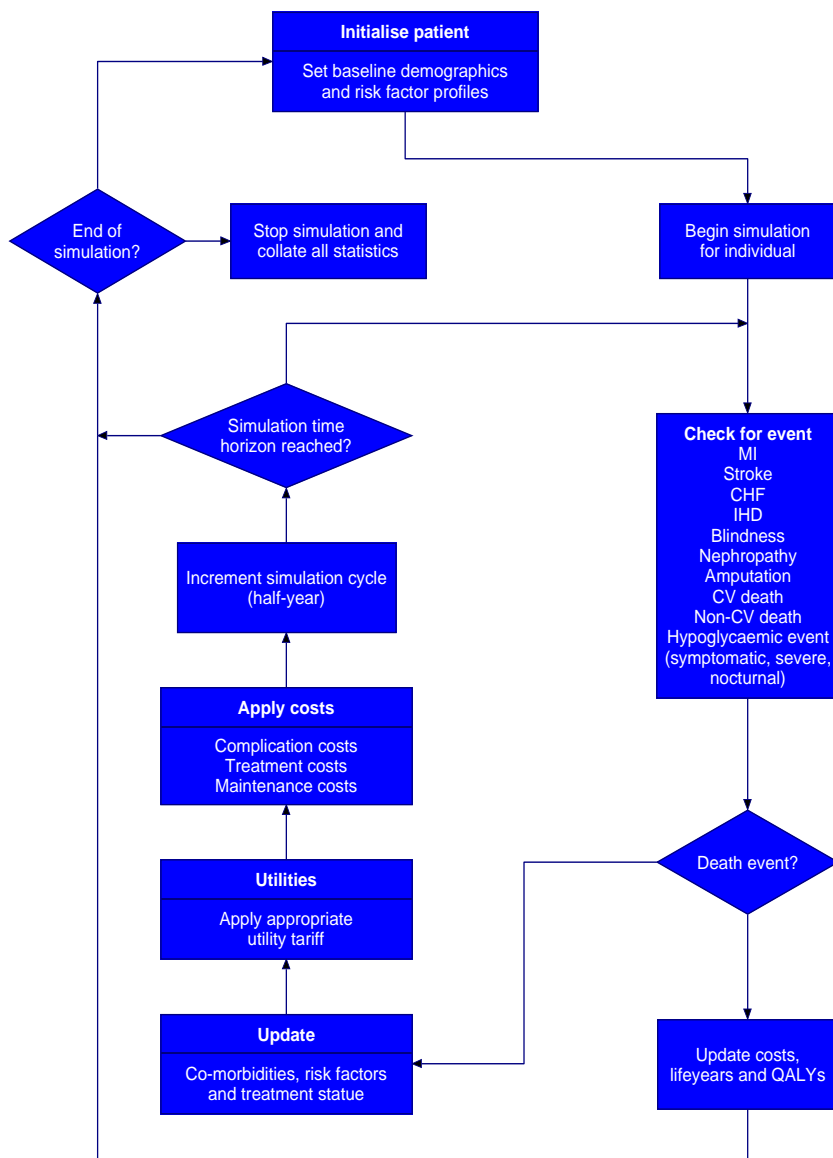
3.1 Modell, metode og forutsetninger

Formålet med de innsendte analysene er å sannsynliggjøre kostnadseffektiviteten av eksenatid i kombinasjon med basal insulin i behandling av pasienter med diabetes type 2 (T2D) som ikke er tilstrekkelige kontrollert med kombinasjonen basal insulin og metformin.

Modellen er en «discrete-event simulation» (DES) modell. Modellen er laget for å kunne la én og én pasient bli simulert i en valgt tidsperiode. Søker har valgt en Excel-modell som benytter seg av eksterne moduler (programmert i C++) for selve beregningene i simuleringene. Søkers base case har en tidshorisont på 40 år og en sykluslengde på 6 måneder. I hver syklus kan pasienten oppleve forskjellige diabetes-relaterte hendelser og bivirkninger, og det er en risiko for å dø. Alle hendelser, kostnader og all helsenytt som pasienten har i perioden lagres som en del av historikken til pasienten for den aktuelle simuleringen. Risikofaktorene og komorbiditeten til pasienten oppdateres (disse er i stor grad basert på risiko-ligninger fra UKPDS 68 (6)), og hvis pasienten sin simulering ikke er ferdig fortsetter neste syklus på samme vis. Dersom pasienten har fullført hele modellsimuleringen eller dør så avsluttes simuleringen for pasienten, og all informasjon for pasientforløpet lagres for å kunne se på resultatet for hele kohorten etter at alle pasientforløpene er simulert. Modellen simuleres to ganger for den samme kohorten, én gang der de behandles med eksenatid og én gang der de behandles med komparator. En skisse av modellforløpet er vist i figuren under.



Figur 4: Skisse av modellens forløp.



Kilde: AstraZeneca

Pasientpopulasjonens kjennetegn ved behandlingsstart tilsvarer personer som ikke er godt kontrollerte på basal insulin og metformin, og som trenger tilleggsbehandling for å oppnå glykemisk kontroll.

Risikoen for diabetesrelaterte hendelser avhenger av baselinekarakteristikker og risikofaktorer. Risikofaktorene har naturlige forløp, og i tillegg påvirkes de av behandling. I søkers basecase vil behandling typisk foregå i 3-5 år avhengig av baseline HbA1c-nivå og behandling. Generelt skjer en HbA1c-reduksjon ved oppstart på en behandling, men denne effekten avtar og HbA1c begynner på et tidspunkt å øke igjen (HbA1c «creep»). Ved en forhåndsdefinert terskelverdi bytter pasientene fra behandlingen de er på og bytter til basal



bolus insulin. Dette kan velges i modellen, og søkers base case forutsetter en HbA1c-terskel på 8,2.

Modellen beregner resultater for inkrementelle kostnader, inkrementell nytte og den inkrementelle kostnad- effekt ratioen (IKER) ved å tilknytte kostnader og nyttevekter til de tilstandene som vises i figur 4.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv hvor de langsiktige kostnadene og helsekonsekvensene av behandling blir estimert. Indirekte kostnader er ikke inkludert, søker mener dette er konservativt.

Diskontering gjøres med 4 % for både kostnader og QALY.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonens kjennetegn ved behandlingsstart tilsvarer personer som ikke er godt kontrollerte på basal insulin og metformin, og som trenger tilleggsbehandling for å oppnå glykemisk kontroll og er basert hennholdvis på Diamant et al 2014 (vises i tabell 1) og innsendt ITC (vises i tabell 2).

Tabell 1: Pasient kjennetegn fra Diamant 2014, brukt i analysen der hurtigvirkendeinsulin er komparator

Variable	Mean
Demographics	
Baseline Age (years)	59.80 (0.379)
Proportion female (%)	50
Duration diabetes (years)	12.80 (0.284)
Height (m)	1.66 (0.17)
Proportion African (%)*	1
Proportion smokers (%)	13
Risk factors	
HbA1C (%)	8.2 (0.037)
Total cholesterol (mg/DL) (average)	177.56 (39.76)
HDL cholesterol (mg/DL) (average)	46.32 (12.55)
SBP (mmHg)	135.80 (0.626)
Weight (kg)	89.60 (0.678)

*Assumed to be comparable to African

All values are sourced from the ITT population

† SE assumed 10% of mean value for height (data not reported).



08.12.2015

15/00164-6
FRH/PMV

side 16 av 27

Tabell 2: Pasient kjennetegn fra ITC, brukt i analysen der lixisenatid er komparator

Baseline demographics	Buse + GetGoal-L	Buse + GetGoal-L+Asia	Buse + GetGoal-L+Asia+Duo 1
	(Base case)	(Sensitivity analysis 1)	(Sensitivity analysis 2)
Current Age (Years)	58	58	58
Proportion female	48%	50%	50%
Duration diabetes (Years)	12.3	12.8	11.9
Height (m)	1.67	1.65	1.65
Modifiable risk factors			
HbA1c (%)	8.4	8.4	8.2
Total-Cholesterol (mg/dl)	167.3	167.3	167.3
HDL Cholesterol (mg/dl)	42.5	42.5	42.5
SBP (mmHg)	129.1	129.1	129.1
Weight (kg)	91.1	82.6	83.7

3.1.3 Intervensjon

Eksenatid to ganger daglig kombinert med metformin og basal insulin. Dette er i henhold til både SPC og norsk klinisk praksis.

Komparator

Legemiddelfirma har sendt flere analyser der placebo, hurtigvirkende insulin og lixisenatid er komparatorer. Legemiddelverket mener de mest relevante analysene er der eksenatid sammenlignes med hurtigvirkende insulin og lixisenatid.

3.1.4 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt- og bivirkningsdata hentes fra henholdsvis Diamant et al.(5) og innsendt ITC avhengig av om komparator er hurtigvirkende insulin eller lixisenatid.

Tabell 2: Effekt og bivirkningsdata bruk i modellen der hurtigvirkendeinsulin er komparator

Variable	Treatment effect		Reference	Rescue therapy	Reference
	BA+Byetta*	BA+RA*			
HbA1c reduction, year 1 (%)	-1.1 (0.051)	-1.1 (0.051)	Diamant (2014)	-1.93 (0.19)	Rosenstock (2008)
Weight change (kg)	-2.60 (0.250)	1.9 (0.240)	Diamant (2014)	4.10 (0.307)	Rosenstock (2008)
Number of symptomatic hypoglycemic events	2.1	5.0	Diamant (2014)	42.49	Rosenstock (2008)
Probability of severe hypoglycemic events	0.006	0.022	Diamant (2014)	0.021	Rosenstock (2008)
Systolic blood pressure reduction year 1 (mmHG)	-3.77 (0.906)	0.17 (0.889)	Diamant (2014)		
Total cholesterol (mg/dL)	-6.562 (1.814)	-1.544 (1.814)	Diamant (2014)		
HDL cholesterol (mg/dL)	-1.158 (0.425)	1.158 (0.463)	Diamant (2014)		
Number of events of nausea	0.324	0.016	Diamant (2014)		
Discontinuation (due to adverse events) (%)	5.4	2.6	Diamant (2014)		

HbA1c = Glycosylated haemoglobin. SD = Standard deviation, which are reported for those values sampled from a normal distribution in the PSA. *Values are sourced from the ITT population and may differ slightly from the PP results in Diamant (2014).



Tabell 3: Effekt og bivirkningsdata brukt i modellen der lixisenatid er komparator

Treatment	HbA1c		Weight	
	<i>Fixed effects</i>	<i>Random effects</i>	<i>Fixed effects</i>	<i>Random effects</i>
Exenatide 10µg bd	-0.70 (-0.95, -0.45)	-0.70 (-6.95, 5.56)	-2.74 (-3.75, -1.72)	-2.74 (-9.10, 3.60)
Exenatide 10µg bd Sensitivity analysis 1 (SA1)	-0.70 (-0.95, -0.45)	-0.70 (-3.51, 2.13)	-2.74 (-3.75, -1.73)	-2.74 (-5.93, 0.46)
Exenatide 10µg bd Sensitivity analysis 1 (SA2)	-0.70 (-0.95, -0.45)		-2.74 (-3.75, -1.73)	
Lixisenatide 20µg od (GetGoal-L)	-0.30 (-0.58, -0.02)	-0.30 (-6.61, 5.98)	-1.30 (-2.01, -0.59)	-1.30 (-7.56, 5.03)
Lixisenatide 20µg od (GetGoal-L+Asia) (SA1)	-0.64 (-0.82, -0.46)	-0.60 (-2.59, 1.38)	-0.72 (-1.13, -0.32)	-0.80 (-3.08, 1.35)
Lixisenatide 20µg od (GetGoal- L+Asia+Duo 1) (SA2)	-0.52 (-0.87, -0.18)		-0.83 (-1.32, -0.33)	

Tabell 4: Effekt og bivirkningsdata brukt i modellen der lixisenatid er komparator

Treatment	Hypoglycaemia	
	<i>Fixed effects</i>	<i>Random effects</i>
Exenatide 10µg bd Base case (BC)	0.818 (0.468, 1.423)	0.817 (0.063, 10.610)
Exenatide 10µg bd Sensitivity analysis 1 (SA1)	0.819 (0.470, 1.430)	0.819 (0.137, 4.756)
Lixisenatide 20µg od (GetGoal-L) (BC)	1.407 (0.910, 2.208)	1.418 (0.111, 17.680)
Lixisenatide 20µg od (GetGoal-L+Asia) (SA1)	1.812 (1.305, 2.540)	1.838 (0.532, 6.509)
Lixisenatide 20µg od (GetGoal-L+Asia+Duo 1) (SA2)*	1.407 (0.910, 2.208)	1.418 (0.111, 17.680)

*Assumed to be the same as in GetGoal-L, as Charbonnel et al. (2014) do not display data in the way we need for the HE model.

Utgangspunktet til modellen når det gjelder helsenytte er generelle befolkningsdata fra UK målt ved EQ-5D. Hendelser i modellen reduserer helsenytten pasienten har i modellen i utgangspunktet, disse vektene er hentet fra UKPDS 68 og er validert av Solli et al. (7). Flere hendelser reduserer nytten additivt. Modellen har inkludert flere potensielle hendelser: Makro- og mikrovaskulære hendelser, hypoglykemier, vektendringer og kvalme. Disse har tilknyttet kostnader (se neste avsnitt) og/eller helsenytte. Reduksjonene pasientene opplever ved forskjellige hendelser er gjengitt i tabellen under.



Tabell 5: Reduksjon i helsenytt ved forskjellige hendelser.

Event	Utility decrement	
	First Year	Subsequent year
Ischemic Heart Disease	0.090	0.090
Myocardial Infarction	0.055	0.055
Congestive Heart Failure	0.108	0.108
Stroke	0.164	0.164
Pre-Blind [‡]	0.029	0.029
Blind [‡]	0.074	0.074
ESRD [‡]	0.263	0.263
Transplant	0.075	0.075
Amputation	0.280	0.280
Nausea	0.040	0.00*
BMI (per unit increase)**	0.014	0.014
BMI (per unit decrease)**	0.014	0.014

* Applied only in the 1st cycle
 **Utility decrements for BMI were based on Caro et al. (2007).
 ‡Utility decrements were based on Currie et al. (2005).

Kilde: Søknaden

I modellen er nyttereduksjonen for hypoglykemi basert på nyttetapet assosiert med angst og frykt i forbindelse med tilbakevendende episode når en først har hatt episode med hypoglykemi. Hypoglykemier medfører en reduksjon i helsenytt på 0,047 dersom de er alvorlige, 0,0142 dersom de er symptomatiske og 0,0084 dersom de er nattlige. Nyttetapvektene for hypoglykemier er hentet fra Currie et al. 2006 (8).

3.1.5 Kostnader (input data)

Direkte kostnader for diabetesrelaterte hendelser er i stor grad hentet fra DRG-systemet, og vektene er gjengitt i tabellen under.

Tabell 6: DRG-vekter for relevante hendelser

Event	DRG	Weight	Indication
Ischemic Heart Disease	DRG140	0.496	Angina pectoris
Myocardial Infarction	DRG121	1.352	Sirk.sykdom m/AMI og kardiov komplik i live etter 4 dager
	DRG122	0.764	Sirk.sykdom m/AMI u/kardiov komplik i live etter 4 dager
	DRG123	0.429	Akutt myokardinfarkt (AMI), liggetid < 4 dager, utskrevet død
Congestive Heart Failure	DRG127	1.168	Hjertesvikt og ikke-traumatisk sjokk
Stroke	DRG14A	1.431	Spesifikke karsykdommer i hjernen ekskl TIA m/bk
	DRG14B	1.060	Spesifikke karsykdommer i hjernen ekskl TIA u/bk
Amputation	DRG113	3.281	Amputasjon av underekstr ekskl tå v/ sirk.svikt
	DRG113O	1.641	Amputasjon av underekstr ekskl tå v/ sirk.svikt, dagkirurgisk behandling
ESRD	DRG317	0.089	Dialysebehandling

1DRG weight = NOK 39 447

Kilde: Søknaden

Dette tilsvarer kostnader som er brukt i modellen som vist i tabellen under:



Tabell 7: Kostnader for relevante hendelser

Table 8. Direct costs for diabetes-related events (NOK 2013)

Event	Fatal	Non-fatal	Maintenance	Reference
Ischaemic Heart Disease	-	19 566	865*	NorskDRG
Myocardial Infarction	16 923	41 735	979*	NorskDRG
Congestive Heart Failure	46 074*	46 074	4 359*	NorskDRG
Stroke	47 799*	49 131	2 077*	NorskDRG
Amputation	97 079*	97 079	1 572*	NorskDRG
Blindness	-	33 804	1 079**	Stewart et al. (2009)
ESRD	-	547 682	35 709*	NorskDRG
Nausea	-	-	-	

ESDR = End Stage Renal Disease;

*Costs calculation was based on cost ratios from Gerdtham et al. (2009).

**Cost calculation was based on cost ratios from Henriksson et al. (2002)

Kilde: Søknaden

Alvorlig hypoglykemier er anslått til å koste 3 126 NOK (9). For kvalme er det forutsatt at det ikke er noen kostnad, og ved diskontinuering av behandling tilsvarer kostnaden en legevisitt (463 NOK).

Årlige kostnader for legemidler og forbruksmateriell (nåler, monitoreringsstrips og lansetter) er basert på forbruk i de aktuelle kliniske studiene.

I sammenligningen mot hurtigvirkende insulin er det Diamant et al (2014) (5) som ligger til grunn:

BA+Eksenatid:

- Eksenatid+NPH-insulin+Metformin:
- 9 923,13 NOK + 5 423,13 NOK + 336,74 NOK = 15 683 NOK.

BA+RA:

- Insulin Aspart+NPH-Insulin+Metformin:
- 10 015,68 NOK + 5 129,32 NOK + 336,74 NOK = 15 482 NOK.

BA+RA intensified – rescue therapy:

- Insulin Aspart+NPH-Insulin+Metformin:
- 11 233,24 NOK + 5 270,6 NOK + 336,74 NOK = 16 841 NOK.

I sammenligningen mot lixisenatid er det forutsetningene fra Buse et al (2011) (3) som ligger til grunn for insulin-doseringen og forbruksmateriell:

BA+Eksenatid:

- Eksenatid+NPH-insulin+Metformin:
- 9 923,13 NOK + 5 722,38 NOK + 336,74 NOK = 15 982 NOK.

BA+Lixisenatid

- Lixisenatid+NPH-insulin+Metformin:
- 7 916,32 NOK + 5 722,38 NOK + 336,74 NOK = 14 349 NOK.

Indirekte kostnader er ikke inkludert. Søker mener dette er konservativt ettersom eksenatid har færre diabetesrelaterte hendelser og pasientpopulasjonen til dels er i arbeidsfør alder.



08.12.2015

15/00164-6
FRH/PMV

side 20 av 27

3.2 Resultater

Resultater for analysen der eksenatid sammenlignes med hurtigvirkende insulin er vist i tabellen under. Firmaets analyse viser at eksenatid i dette tilfellet er dominant behandling.

Tabell 8: Resultater eksenatid vs. hurtigvirkende insulin

Table 10. Results for BA+Byetta compared to BA+RA								
Total events predicted	BA+Byetta		BA+RA		Difference	Total costs	BA+Byetta	BA+RA
	Non-fatal	Fatal	Non-fatal	Fatal				
Macro-vascular						Macro-vascular		
IHD	120.3	0.0	120.3	0.0	0.0	IHD	1 946 036	1 947 038
MI	102.3	183.6	102.5	183.5	-0.2	MI	4 540 426	4 550 340
CHF	76.4	11.2	76.5	11.2	-0.1	CHF	2 995 318	2 998 427
Stroke	56.5	22.2	56.6	22.2	-0.1	Stroke	2 600 526	2 608 800
Micro-vascular						Micro-vascular		
Blindness	65.0	0.0	64.9	0.0	0.1	Blindness	1 646 440	1 644 190
Nephropathy	28.4	4.3	28.5	4.3	0.0	Nephropathy	9 608 003	9 642 018
Amputation	60.0	8.7	60.0	8.7	0.0	Amputation	3 683 503	3 690 840
Fatal						Hypoglycemia events‡		
Macro-vascular		216.9		217.0	-0.1	Adverse events	0	0
Micro-vascular		13.0		13.0	0.0	Treatment*	241 108 430	241 805 686
Non diabetes related		729.0		728.9	0.1	Total	268 892 813	269 859 877
Cost effectiveness						Hypoglycemia events‡		
	BA+Byetta		BA+RA		Difference		BA+Byetta	BA+RA
Per cohort						Symptomatic		
Discounted costs	268 892 813		269 859 877		-967 064	Symptomatic	770 961	783 725
Discounted QALYs	10 830		10 571		258.95	Nocturnal	0	0
Cost/QALY					dominant	Severe	411	483
Per patient								
Discounted costs	268 949		269 893		-967			
Discounted QALYs	10.573		10.833		0.259			
Cost/QALY					dominant			

Analysis based on 1000 runs (simulations) for 1000 patients. Round-off error explains why events for BA+Byetta minus BA+RA do not always equal 'Difference'. * Treatment cost includes rescue therapy (insulin) drug costs. ‡ Number of hypoglycemia events includes those experienced on insulin rescue therapy.

Resultater for analysen der eksenatid sammenlignes med lixisenatid er vist i tabellen under. Firmaets analyse viser at eksenatid har en merkostnad på 4 333 NOK og en mergevinst på 0,091 QALY. Dette gjør at den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen er 47 471 NOK.



08.12.2015

15/00164-6
FRH/PMV

side 21 av 27

Tabell 9: Resultater eksenatid vs. lixisenatid

Total events predicted	BA+Lyxumia		BA+Byetta		Difference	Total costs	BA+Lyxumia	BA+Byetta
	Non-fatal	Fatal	Non-fatal	Fatal				
Macro-vascular						Macro-vascular		
IHD	124.8	0.0	125.9	0.0	1.1	IHD	2 017 788	2 037 585
MI	93.7	165.7	94.8	165.4	0.8	MI	4 050 785	4 078 794
CHF	75.0	10.9	75.0	10.9	0.0	CHF	2 968 470	2 967 011
Stroke	50.3	19.9	50.8	19.8	0.4	Stroke	2 279 394	2 286 442
Micro-vascular						Micro-vascular		
Blindness	64.5	0.0	64.9	0.0	0.4	Blindness	1 619 834	1 638 747
Nephropathy	27.8	4.2	28.1	4.1	0.2	Nephropathy	9 243 998	9 353 362
Amputation	63.0	9.3	62.8	9.2	-0.3	Amputation	3 803 730	3 788 957
Fatal						Hypoglycemia events‡		
Macro-vascular		196.6		196.1	-0.5	Adverse events	-	-
Micro-vascular		13.5		13.3	-0.2	Treatment♣	249 223 607	253 478 303
Non diabetes related		730.7		731.9	1.2	Total	276 013 249	280 346 515
Cost effectiveness						Hypoglycemia events‡		
Per cohort						Symptomatic		
Discounted costs	276 013 249		280 346 515		4 333 266	Nocturnal	887 480	823 642
Discounted QALYs	11 263		11 354		182	Severe	-	-
Cost/QALY					47 471		444	411
Per patient								
Discounted costs	276 013		280 347		4 333			
Discounted QALYs	11.263		11.354		0.091			
Cost/QALY					47 471			

Analysis based on 1000 runs (simulations) for 1000 patients. Round-off error explains why events for BA+Byetta minus BA+Lyxumia do not always equal 'Difference'. ♣ Treatment cost includes rescue therapy (insulin) drug costs. ‡ Number of hypoglycemia events includes those experienced on insulin rescue therapy.

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har gjort både enveis og probabilistiske sensitivitetsanalyser. Resultatene er stabile ved endringer i parametere. De parametere som resultatet er mest sensitivt for er legemiddelkostnadene, kostnader for forbruksmaterieell, tidshorisont, HbA1c terskelen for å bytte behandling, nyttevekten for vektendring, modelleringen av vekt og diskonteringsratene.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Legemiddelverket mener pasientpopulasjonen i studiene og som er benyttet i modellen i hovedsak representerer den relevante norske pasientpopulasjonen som vil bruke eksenatid i kombinasjon med insulin og metformin. Intervensjonen og komparatorene er også i henhold til norsk PICO. Utfallsmålene er i hovedsak relevante for å kunne gjennomføre en relevant helseøkonomisk analyse.

3.4.2 Modellstruktur

Modellen ligner andre modeller som tidligere har vært benyttet for å vurdere diabetes-legemidler. Modellen er basert på risikoligninger fra UKPDS 68 som er vurdert flere ganger tidligere ved Legemiddelverket.



DES-modeller er krevende for maskinen ved simulering. Det er derfor naturlig å benytte mer effektive programmeringsspråk enn det som er tilgjengelig i Excel, ettersom det vil være svært tidkrevende å la Excel gjøre hele prosesseringen. Legemiddelverket aksepterer at dette er hensiktsmessig for denne typen modeller. Samtidig er det uheldig at sentrale elementer av modellen i praksis blir mindre transparente og vanskeliggjør muligheten for å gjøre ønskede endringer.

Modellen som benyttes for den aktuelle analysen virker i hovedsak å være solid, men noen av forutsetningene søker har gjort ved implementeringen er kritikkverdige. Dette er også påpekt tidligere.

I utgangspunktet mener Legemiddelverket 40 år er en rimelig horisont for modellering av diabetes type 2. Selv om behandlingen gis over noen år før pasientene bytter over til insulin så vil mange av hendelsene pasientene har forhøyet risiko for å oppleve først skje etter mange år.

Når det gjelder vekt så mener Legemiddelverket at det er valgt et urimelig forløp. At noen få år med behandling av pasientene i både behandlings- og komparator-armen, før de bytter til samme insulin-behandling, skal medføre en vektforskjell som forblir uendret i førti år kan ikke anses vist i tilstrekkelig grad. Vekten i begge armene følger en naturlig økning som i UKPDS 68, men forskjellen mellom armene forblir konstant. Dette er problematisk både i forhold til at vektendringer er tilknyttet nyttevekter i seg selv, og fordi vekt inngår som en av variablene i flere av risikoligningene fra UKPDS68.

Legemiddelverket mener dette er en svakhet, spesielt siden resultatene er sensitive for endringer tilknyttet vekt. Dette også ble påpekt forrige gang tilsvarende modell ble vurdert.

Søker har rapportert resultater fra sensitivitetsanalyser der vekt er satt lik mellom behandlingene etter bytte til insulin. Dette påvirker resultatet, men endrer ikke konklusjonen. Det er også rapportert effekten av endring i tidshorisont, og dette er heller ikke avgjørende for resultatene.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effektdata

Effektdata og bivirkninger brukt i modellen anses som relevante i henhold til norsk klinisk praksis og den aktuelle pasientpopulasjonen. Effektforskjeller er vist gjennom direkte studier der eksenatid sammenlignes med hurtigvirkende insulin og gjennom en ITC der eksenatid sammenlignes med lixisenatid. Det er en viss usikkerhet for størrelse på effektforskjellene grunnet få direkte kontrollerte studier og grunnet usikkerheten en nettverksmetaanalyse har.

Legemiddelfirma har rapportert sensitivitetsanalyser der effektdata endres. Resultatene blir påvirket men konklusjonen forblir uendret.



Helsenyttedata

Vektene for helsenytte er i hovedsak i overensstemmelse med vektene benyttet i andre tidligere saker. Legemiddelverket har ingen merknader utover de som er tilknyttet vektendringer og hypoglykemier.

- a) Vektendringer: Søker benyttet en verdi på 0,014 per BMI i vekt-tap eller vekt-økning med bakgrunn i Caro et al.(10) Vekt er en svært viktig parameter i modellen, og da dapagliflozin ble vurdert påpekte både Blåreseptnemda og Legemiddelverket at det kunne være en risiko for dobbelttelling av vekteffekten. Dette skyldtes at vekt gir en direkte nyttegevinst og i tillegg inngår som risikofaktor (som BMI) i UKPDS-ligningen for CHF, som igjen inngår i flere av de andre ligningene. Dette er like aktuelt i denne refusjonssøknaden.
- b) Hypoglykemier: Det er usikkerhet knyttet til helsenyttevektene for hypoglykemier. Legemiddelverket har likevel valgt å akseptere dem da du ikke gir vesentlig påvirkning på resultatet og fordi de er benyttet og akseptert tidligere.

3.4.4 Kostnadsdata

Søker har benyttet kostnader som i stor grad er basert på DRG og tilsvarende som er benyttet i tidligere saker. Legemiddelverket har vurdert disse og har godtatt kostnadsdataene som er benyttet. Indirekte kostnader er ikke inkludert, og Legemiddelverket er enige i at dette trolig er konservativt, men det er usikkert i hvilken grad.

3.4.5 Resultater av analysen

Legemiddelverket mener resultatene av analysen er tilstrekkelig sannsynliggjort og de er innenfor det som normalt anses for å være kostnadseffektiv behandling.

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Søker har levert både enveis- og probabilistiske sensitivitetsanalyser og resultatene er forholdsvis stabile. Legemiddelverket mener det er tilstrekkelig sannsynliggjort at resultatet av analysen ikke påvirkes i uforholdsmessig stor grad ved endringer i parametre i modellen.

3.5 Oppsummering

Forholdet mellom merkostnad og mergevinst av eksenatid i kombinasjon med metformin og basal insulin sammenlignet med hhv.

- hurtigvirkende insulin i kombinasjon med metformin og basal insulin og
- lixisenatid i kombinasjon med metformin og basal insulin

er innenfor det som normalt anses for å være kostnadseffektiv behandling.

Legemiddelverket mener at eksenatid, i kombinasjon med metformin og basal insulin, er en kostnadseffektiv behandling av pasienter med diabetes type 2.



4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelverket anser, på bakgrunn av foreliggende dokumentasjon, at:

T2D er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. De akutte komplikasjonene ved diabetes er hyperglykemi. Utviklingen av senkomplikasjoner er avhengig av hvor lenge man har hatt sykdommen, og hvor godt regulert den har vært.

Kriteriet for alvorlighet er oppfylt.

Ved T2D er det behov for behandling over en langvarig periode, som regel livslang.

Kriteriet for langvarig behandling er oppfylt.

Innsendt dokumentasjon har en variabel kvalitet, men Legemiddelverket mener den er god nok til å kunne dokumentere effektforskjeller mellom eksenatid og relevante komparatorer. Legemiddelverket anser den innsendte dokumentasjonen som god nok.

Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt.

Legemiddelverket har ikke tilgang til modellen i sin helhet. Legemiddelverket mener at firma har dokumentert i tilfredsstillende grad at eksenatid kan anses som kostnadseffektiv, sammenlignet med komparatorerne som er benyttet. ICER er innenfor det som normalt anses for å være kostnadseffektivt også ved undersøkte endringer i input-data.

Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har tatt utgangspunkt i følgende pasientgrunnlag, og anslår at i underkant av 17 000 T2D-pasienter ikke vil være tilfredsstillende kontrollert på basal insulin i 2020.

Tabell 10: Pasientgrunnlag

	2016	2017	2018	2019	2020
Number of patients using insulin	66 170	68 486	70 882	73 363	75 931
Number of patients with diabetes type 1	29 692	30 731	31 807	32 920	34 072
Number of patients not controlled on basal insulin	14 591	15 102	15 630	16 177	16 743

Dersom eksenatid innvilges refusjon anslår søker at eksenatid vil ha 3,7 % av totalmarkedet. Antall pasienter som blir aktuelle for behandling med eksenatid i 2020 er da i underkant av 650. Pasientfordelingen for hhv. hurtigvirkende insulin, lixisenatid og eksenatid blir som vist i tabellen under.



08.12.2015

15/00164-6
FRH/PMV

side 25 av 27

Tabell 11: Pasientfordeling dersom eksenatid innvilges forhåndsgodkjent refusjon

Number of patients	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Patients not well treated	14 098	14 591	15 102	15 630	16 177	16 743
Rapid-acting insulin	2 272	1 936	1 627	1 394	1 443	1 493
Lyxumia	306	522	647	699	602	623
Byetta	34	131	277	466	602	623

Tilsvarende anslår firmaet at dersom forhåndsgodkjent refusjon ikke innvilges så tar lixisenatid de fleste av pasientene som ellers ville fått eksenatid, men ikke fullt ut alle. Dette tilsvarer at antall pasienter som blir aktuelle for behandling med lixisenatid i 2020 er da i overkant av 1000. Pasientfordelingen for hhv. hurtigvirkende insulin, lixisenatid og eksenatid blir som vist i tabellen under.

Tabell 12: Pasientfordeling dersom eksenatid ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon

Number of patients	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Patients uncontrolled on basal insulin	14 098	14 591	15 102	15 630	16 177	16 743
Rapid-acting insulin	2 312	2 014	1 737	1 532	1 585	1 641
Lyxumia	283	544	770	971	1 003	1 038
Byetta	-	-	-	-	-	-

Det er forutsatt at eventuell innvilgelse av refusjon for eksenatid kun påvirker salget av hurtigvirkende insulin og lixisenatid. Salget av basal insulin alene påvirkes også, men det er liten forskjell mellom de forskjellige behandlingene, og dette er derfor ikke tatt hensyn til i budsjettberegningen. Liraglutid har nylig fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon for samme kombinasjon. Dette er ikke regnet inn i budsjettvirkningene, men i den grad eksenatid tar markedsandeler fra liraglutid så vil dette medføre at budsjettvirkningene reduseres grunnet lavere pris for eksenatid.

Salget i tilfellet der eksenatid innvilges forhåndsgodkjent refusjon, fratrukket salget i tilfellet der eksenatid ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon, blir da som vist i tabell under.

Tabell 13: Budsjettvirkninger frem til 2020

Costs NOK (1 000)	2015	2016	2017	2018	2019	2020
With reimbursement	13 522	14 566	15 464	16 528	17 244	17 848
Without reimbursement	13 215	13 893	14 394	15 030	15 543	16 087
Budget impact	307	673	1 071	1 498	1 701	1 761

Budsjettvirkningen av å innvilge eksenatid forhåndsgodkjent refusjon i kombinasjon med insulin vil medføre en budsjettvirkning på i underkant av 2 millioner NOK i år 2020. Dette er under bagatellgrensen.



08.12.2015

15/00164-6
FRH/PMV

side 26 av 27

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med eksenatid (Byetta) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 08-12-2015

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Fredrik Rustad Holmboe
Pilar Martin Vivaldi
Saksutredere



REFERANSER

1. Claudi T. Nasjonale faglige retningslinjer: Diabetes—Forebygging, diagnostikk og behandling [National Professional Guidelines for Prevention, Diagnostics and Treatment of Diabetes]. Oslo: Helsedirektoratet. 2009.
2. Arnolds S, Dellweg S, Clair J, Dain M-P, Nauck MA, Rave K, et al. Further Improvement in Postprandial Glucose Control With Addition of Exenatide or Sitagliptin to Combination Therapy With Insulin Glargine and Metformin A proof-of-concept study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1509-15.
3. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(2):103-12.
4. Riddle M AA, Basu A, Aroda V, Ratner R. Metformin+exenatide+ basal insulin vs metformin+placebo+basal insulin: reaching A1c <6.5% without weight-gain or serious hypoglycemia. 2010.
5. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2763-73.
6. Clarke P, Gray A, Briggs A, Farmer A, Fenn P, Stevens R, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004;47(10):1747-59.
7. Solli O, Stavem K, Kristiansen I. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8(1):18.
8. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(8):1523-34.
9. Jönsson L, Bolinder B, Lundkvist J. Cost of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes in Sweden. *Value in health*. 2006;9(3):193-8.
10. Jaime Caro J, Ozer Stillman I, Danel A, Getsios D, McEwan P. Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model. *Journal of medical economics*. 2007;10(3):239-54.