

Refusjonsrapport

Dapagliflozin (Forxiga)
til behandling av diabetes type 2.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

26-08-2013

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 søkeren, 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 behandlingmessige 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 representerer 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)

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Forxiga er indisert til voksne (≥ 18 år) med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll som:

- Monoterapi: Hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse.
- Kombinert tilleggsbehandling: I kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler inkludert insulin når disse sammen med diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Bakgrunn:

Legemiddelfirmaene BMS og AstraZeneca (heretter søkeren) har søkt om refusjon for dapagliflozin i kombinasjon med MET for pasienter med diabetes type 2 når metformin sammen med diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Søkeren har sendt to helseøkonomiske analyser. Den ene har som komparator kombinasjonen metformin (MET) + sulfonylurea (SU) og den andre har som komparator MET + DPP4-h.

Resultat:

Vilkåret om alvorlighet av sykdommen og dokumentert nytte av behandlingen er oppfylt. Det er godt dokumentert at manglende sykdomskontroll av diabetes type 2 fører til tap av helse, dårligere livskvalitet og for tidlig død. Dapagliflozin i kombinasjon med MET har dokumentert gunstig effekt på vekttap og HbA1c, samt andre relevante sekundære endepunkter.

Siden diabetes type 2 er en kronisk sykdom, er også vilkåret om langvarighet oppfylt.

Søkeren har sendt inn to helseøkonomiske analyser. Begge analysene viser at kostnad per QALY er innenfor det som normalt anses som kostnadseffektivt. Legemiddelverket mener derfor at det er sannsynlighetsovervekt for at overnevnt behandling med Forxiga er kostnadseffektiv.

Forxiga i kombinasjon med MET oppfylder derfor de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Forxiga (dapagliflozin) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 15-09-2013 med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
ICPC			ICD			
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår	
T90	Diabetes ikke-insulinavhengig	209	E11	Diabetes mellitus type II	209	
<u>Vilkår:</u>						
209	Kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med metformin.					

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 DIABETES MELLITUS TYPE 2 (T2DM)	7
1.2 BEHANDLING	8
1.2.1 <i>Behandling med dapagliflozin (Forxiga)</i>	10
1.2.2 <i>Behandling med komparator (SU og DPP4-h)</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR DAPAGLIFLOZIN (FORXIGA)	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	19
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	19
2.2.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	21
2.2.3 <i>Oppsummering</i>	21
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV DAPAGLIFLOZIN (FORXIGA)	21
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	22
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	24
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	24
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	24
3.1.4 <i>Komparator</i>	25
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	25
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	30
3.2 RESULTATER	32
3.2.1 <i>Effekt/helsenytt/QALYs</i>	32
3.2.2 <i>Kostnader</i>	32
3.2.3 <i>Kostnadseffektivitet</i>	32
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	35
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	36
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	36
3.4.2 <i>Modellstruktur</i>	37
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	37
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	38
3.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	38
3.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	38
3.5 OPPSUMMERING	40
4 DISKUSJON	40
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	40
4.1.1 <i>Vilkår</i>	42
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	42
6 KONKLUSJON	45
REFERANSER	46

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: BMS og AstraZeneca

Preparatnavn: Forxiga
Virkestoff: Dapagliflozin
Indikasjon: Voksne (≥ 18 år) med diabetes mellitus type 2, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig pga. intoleranse. Gis som kombinert tilleggsbehandling i kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler inkl. insulin når disse, sammen med diett og fysisk aktivitet, ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

ATC-nr: A10BX09

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 21.12.12
Saksbehandling startet: 28.12.12
Opphold i saksbehandlingen: 56 dager
Saken behandlet i Blåreseptnemnda: 20.03.13
Vedtak fattet: 20.08.13
Saksbehandlingstid: 179 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Diabetes mellitus type 2 (T2DM)

Diabetes type 2 er en kronisk tilstand som kan medføre en rekke alvorlige komplikasjoner. Behandling er langvarig og i de fleste tilfeller livsvarig.

Det finnes omfattende litteratur over etiologien og alvorlighet av T2DM. Legemiddelverket henviser til eksisterende litteratur om sykdomsforløp, insidens, prevalens og alvorlighet.[1, 2]

Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom med høyt blodsukker (hyperglykemi) som skyldes insulinmangel, ofte sammen med nedsatt insulinvirkning (insulinresistens). Diabetes mellitus kan videre deles inn i flere undergrupper, hvorav de to vanligste er diabetes type 1 og diabetes type 2.

Diabetes type 2 karakteriseres av varierende grader av insulinresistens og relativ insulinmangel. Arvelig disposisjon, oftest i kombinasjon med overvekt og lite fysisk aktivitet, medfører redusert insulinsekresjon og/eller følsomhet for insulin. Når insulinproduksjonen ikke er tilstrekkelig til å opprettholde et normalt blodglukosenivå, utløses diabetes. Det høye blodglukosenivået skyldes en kombinasjon av økt glukoseproduksjon i leveren og forsinket opptak av glukose i perifere vev, først og fremst i skjelettmuskulaturen. Andre faktorer bidrar også, slik som økt glukagonproduksjon, økt nedbryting av frie fettsyrer i fettvevet og derav følgende økt glukosenivå.

Det er flere faktorer som påvirker utviklingen av type 2 diabetes:

- Overvekt (særlig abdominal fedme)
- Fysisk inaktivitet
- Røyking
- Hyperglykemi (for høyt innhold av glukose i blodet)
- Hypertensjon (høyt blodtrykk)
- Mikroalbuminuri/albuminuri
- Dyslipidemi

Endring av livsstil er et viktig tiltak for å forebygge utvikling av type 2 diabetes, og også i behandlingen.

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

Mikrovaskulære senkomplikasjoner er uheldig påvirkning av funksjon i mindre blodårer, og kan i ytterste konsekvens lede til blindhet (diabetisk mikroangiopati), nyresvikt

(diabetisk nefropati) og amputasjon av føtter (diabetisk nevropati). Diabetes er assosiert med en inntil 34 ganger økt risiko for amputasjoner.

Forstyrrelser i større blodårer kan gi makrovaskulære senkomplikasjoner som omfatter økt risiko for aterosklerotisk hjerte- og karsykdom. Pasienter med diabetes har 2-3 ganger høyere risiko for hjerteinfarkt og slag enn pasienter uten diabetes. Prognose etter gjennomgått hjerteinfarkt er også dårligere hos personer med diabetes. Dårlig regulerte diabetikere har også en økt infeksjonstendens.

Legemiddelverket vurderer at legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til langvarig behandling av alvorlig sykdom er oppfylt.

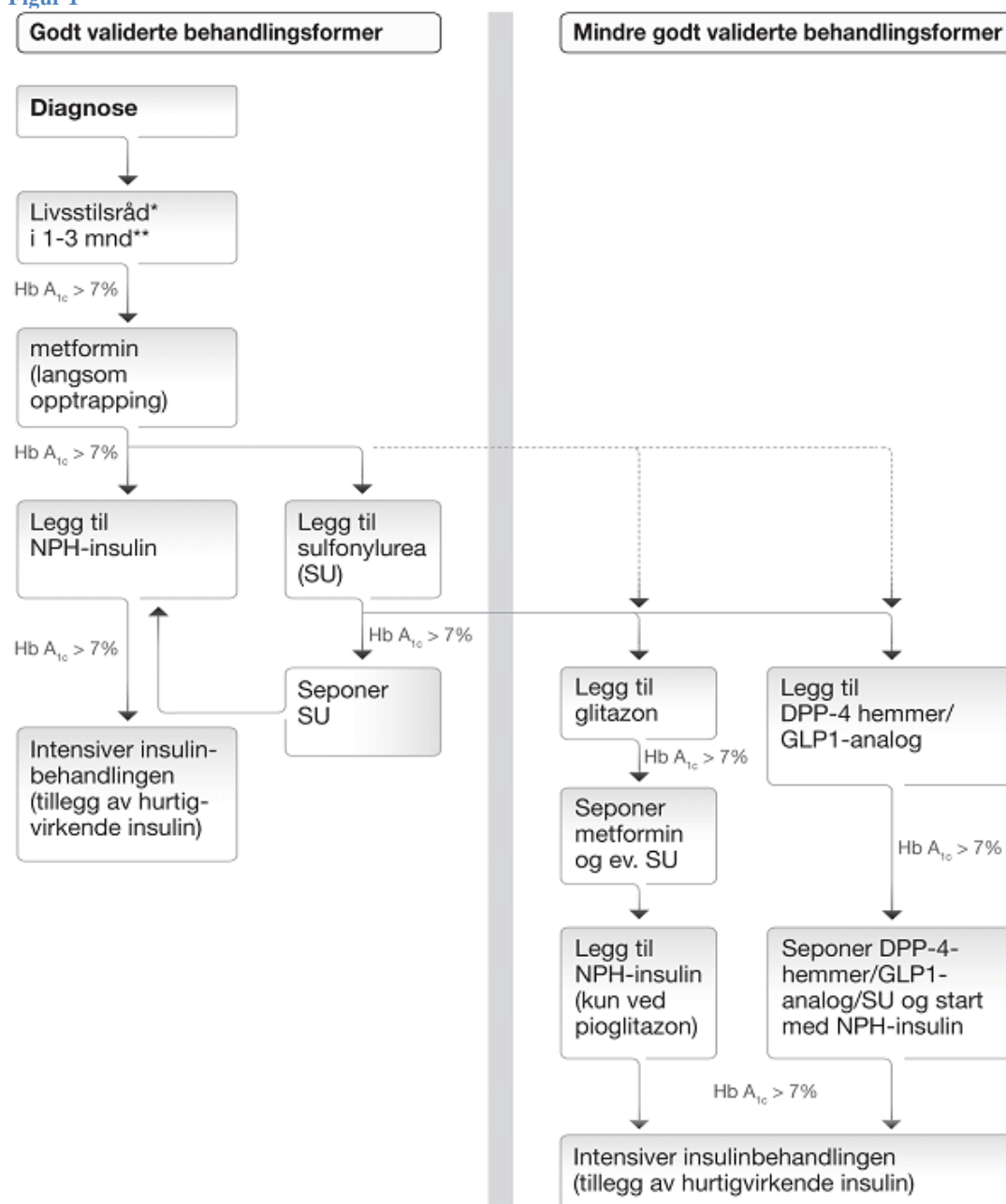
1.2 Behandling

Ved diabetes type 2 er endring av levevaner sentralt i behandlingen, og bygger på tre hovedsøyler: Mestring, kosthold og fysisk aktivitet. Røykeslutt, daglig fysisk aktivitet, kostomlegging og vektreduksjon kan:

- minske risikoen for utvikling av type 2-diabetes ved nedsatt glukosetoleranse, og bedre den metabolske kontrollen hos personer med diabetes
- minske risikoen for utvikling av overvekt og være en del av behandlingen av overvekt
- minske risikoen for hjerte- og karsykdom både hos de som har diabetes og blant folk flest

For medikamentell behandling av type 2 diabetes er det utgitt en nasjonal faglig retningslinje med behandlingsalgoritme, se figur 1. Behandlingsregimet vurderes individuelt for hver pasient basert på blant annet alder, vekt, annen sykdom, eventuelle bivirkninger, og respons på det valgte legemiddelet. Over tid vil ett legemiddel sannsynligvis ikke være tilstrekkelig for å opprettholde god blodsukkerkontroll.

Figur 1



*Livsstilsråd er basis for all blodglukosesenkende behandling.

**Vurderer medikamentell behandling ved høy Hb A_{1c} og lite potensiale for endring av levevaner.

Forxiga representerer et nytt behandlingstilbud som ikke er med i overnevnte retningslinjer. Forxiga har en videre indikasjon enn det er søkt refusjon for. Per i dag ser det ut til at Forxiga kommer til å plassere seg på samme nivå som DPP4-h.[3]

1.2.1 Behandling med dapagliflozin (Forxiga)

Virkningsmekanisme

Dapagliflozin er en svært potent, selektiv og reversibel hemmer av natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2).

SGLT2 uttrykkes selektivt i nyrene. SGLT2 er den dominerende transportøren med ansvar for reabsorpsjon av glukose fra glomerulærfiltratet til sirkulasjonen. . Til tross for hyperglykemi ved diabetes type 2 fortsetter reabsorpsjonen av filtrert glukose.

Dapagliflozin forbedrer både fastende og postprandiale nivåer av plasmaglukose ved å redusere nyrenes reabsorpsjon slik at glukose skilles ut med urinen. Denne glukoseekskresjonen observeres etter den første dosen, er kontinuerlig i doseringsintervallet på 24 timer og vedvarer gjennom hele behandlingen. Mengden glukose som fjernes av nyren gjennom denne mekanismen, avhenger av konsentrasjonen av blodglukose og GFR.

Dapagliflozin reduserer ikke normal endogen glukoseproduksjon som respons på hypoglykemi. Dapagliflozin virker uavhengig av insulinsekresjon og insulinvirkning. I kliniske studier med Forxiga er det observert forbedring i homeostasemodellvurdering av betacellefunksjonen (HOMA-betacelle).

Urinær glukoseekskresjon (glukosuri) induisert av dapagliflozin assosieres med kaloritap og vektreduksjon. Dapagliflozins hemming av glukose- og natriumkotransport assosieres også med mild diurese og forbigående natriurese.

Dapagliflozin hemmer ikke andre glukosetransportører som er viktige for glukosetransport til perifert vev, og er > 1400 ganger mer selektivt for SGLT2 enn SGLT1, den viktigste transportøren for glukoseabsorpsjon i tarmen.

Dosering

Monoterapi og kombinert tilleggsbehandling: Den anbefalte dosen er 10 mg dapagliflozin daglig for monoterapi og kombinert tilleggsbehandling med andre glukosereduserende legemidler inkludert insulin. Når dapagliflozin blir brukt i kombinasjon med insulin eller et insulinstimulerende legemiddel slik som et sulfonylurea-derivat, kan en lavere dose insulin eller insulinstimulerende legemiddel vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Effekten av dapagliflozin avhenger av nyrefunksjonen, og effekten er redusert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Forxiga er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (pasienter med kreatininclearance [CrCl] < 60 ml/min eller estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med noen dosejustering for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er det anbefalt en startdose på 5 mg. Dersom den er godt tolerert kan dosen økes til 10 mg

1.2.2 Behandling med komparator (SU og DPP4-h)

Søker har valgt to komparatorer i den helseøkonomiske analyse; sulfonylurea (SU) og dipeptidylpeptidase 4-hemmere (DPP4-h). På tross av effektdokumentasjonen av Forxiga og SU (head to head fase III studie er mot SU som komparator, [4]), mener Legemiddelverket at SU ikke den mest relevante komparator for kostnadseffektivitetsvurderingen. Dette fordi bruken av SU er avtagende og blir langsomt fortrent av andre alternativer, som DPP4-h. For nærmere informasjon om virkemekanisme og behandling med SU henvises det til preparatomtaler for de forskjellige brukte SU i Norge.

DPP4-h (dipeptidylpeptidase 4-hemmere) er orale antihyperglykemiske midler. Bedringen i den glykemiske kontrollen som er sett med disse legemidlene, kan være mediert ved økning av nivåene av aktive inkretinhormoner. Inkretinhormoner, inkludert glukagon-liktpetid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropisk peptid (GIP), frigjøres av tarmene i løpet av dagen, og nivåene stiger som respons på et måltid. Inkretinene er en del av et endogent system som er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostasen.

Ved å øke nivået av aktive inkretiner, øker DPP4-h insulinfrigjøringen og reduserer glukagonnivåer på en glukoseavhengig måte. Hos pasienter med type 2-diabetes med hyperglykemi fører disse endringene i insulin- og glukagonnivåer til lavere hemoglobin A1c (HbA1c) og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner. Den glukoseavhengige mekanismen for DPP4-h er forskjellig fra mekanismen til sulfonylurea preparater som øker insulinutskillelsen selv om glukosenivået er lavt og kan føre til hypoglykemi.

Det finnes forskjellige DPP4-h på det norske markedet. Dosering kan variere fra en gang daglig til to ganger daglig. Innsendt dokumentasjon for den helseøkonomiske analysen er basert på en nettverks metaanalyse hvor slike forskjeller er tatt i betraktning [5].

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR DAPAGLIFLOZIN (FORXIGA)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Søkeren har sendt inn oversikt over alle relevante studier for effekt-dokumentasjon (tabell 1). Legemiddelverket anser innsendt klinisk dokumentasjon som relevant iht. innsendte helseøkonomiske analyse hvor SU+MET er komparator.

Studien som er lagt til grunn for den helseøkonomiske analysen av Forxiga 10mg+MET sammenlignet med SU+MET er Nauck et al. [4].

Tabell 1: Fase IIb og III RCT program for Forxiga

Study	Rando m.patie nts	Population	Intervention	Comparator	Follow-up	Reference
Monotherapy and initial combination						
013	N=485	Inadequate glycaemic control with diet and exercise	Dapa	Pbo	24 weeks	Ferrannini, 2010
032	N=282	Inadequate glycaemic control with diet and exercise	Dapa	Pbo	24 weeks	BMS, data on file
029	N=252	Patients moderate renal impairment, inadequate glycaemic control	Dapa	Pbo	24 weeks	BMS, data on file
021/ 034	N=598 N=638	Treatment naive	Dapa, Dapa+met	Met	24 weeks	Henry, 2012
	N=389	Treatment naive	Dapa	Pbo, met	12 weeks	List, 2009
Add-on studies						
	N=182	Inadequate glycaemic control on met alone	Dapa+met	Pbo+met	24 weeks	Bolinder, 2012
	N=546	Inadequate glycaemic control on met alone	Dapa+met	Pbo+met	24 w, 102 w	Bailey, 2010, 2012
	N=597	Inadequate glycaemic control on SU alone	Dapa+SU	Pbo+SU	24 weeks	Strojek, 2011
	N=420	Inadequate glycaemic control on TZD alone	Dapa+TZD	Pbo+TZD	24 weeks	Rosenstock, 2012
	N=808	Inadequate glycaemic control on insulin	Dapa+insulin	Pbo+insulin	24 w, 48 w	Wilding, 2010a, b, 2012
	N=922	Documented CVD	Dapa+usual care	Pbo+usual care	24 weeks	Ongoing
	N=964	Documented CVD	Dapa+usual care	Pbo+usual care	24 weeks	Ongoing
Head-to-head trials						
	N=814	Inadequate glycaemic control on met alone	Dapa+met	SU+met	52 w, 104 w	Nauck, 2011a and b

Dapa=dapagliflozin (Forxiga); Met=Metformin; TZD = glitazones; SU = sulphonylurea

Effektdokumentasjon i MT prosessen ga resultatene vist under [6]

Det ble utført tolv randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier med 6144 personer med diabetes type 2 for å evaluere effekt og sikkerhet av Forxiga. Det var 4164 personer som ble behandlet med dapagliflozin i studiene. Elleve studier hadde en behandlingsperiode på 24 uker, 6 med forlengelsesfaser på 24 til 78 uker (opptil en total studievarighet på 102 uker), og én studie hadde en varighet på 52 uker med en forlengelsesfase på 52 uker (total studievarighet på 104 uker). Den gjennomsnittlige tiden pasientene hadde hatt diabetes, var fra 1,4 til 16,9 år. Femti prosent (51 %) hadde lett nedsatt nyrefunksjon, og 11 % hadde moderat nedsatt nyrefunksjon. Femti prosent (51 %) av personene var menn, 83 % var hvite, 10 % var asiater, 3 % var svarte og 4 % var av annen etnisitet. Åtti prosent (80 %) av personene hadde en kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 27 .

Dapagliflozin som tillegg til enten MET, glimepirid, sitagliptin (med eller uten MET) eller insulin førte til statistisk signifikante reduksjoner i HbA1c ved 24 uker sammenlignet med personer som fikk placebo ($p < 0,0001$) Tabell 3 og Tabell 4.

Kombinasjonsbehandling (Nauck et al)

I en aktivt kontrollert non-inferiority-studie på 52 uker [4](med en forlengelsesperiode på 52 uker) ble Forxiga evaluert som en tilleggsbehandling til MET sammenlignet med et sulfonylurea-derivat (glipizid) som tilleggsbehandling til MET hos personer med utilstrekkelig glykemisk kontroll ($\text{HbA1c} > 6,5 \% \text{ og } \leq 10 \%$) [4]). Resultatene viste en tilsvarende gjennomsnittsreduksjon i HbA1c fra baselinjen til uke 52 som med glipizid, og demonstrerte dermed non-inferiority, Tabell 2. Ved uke 104 var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c på $-0,32 \%$ fra basislinjen for dapagliflozin og $-0,14 \%$ for glipizid. Ved uke 52 og 104, opplevde en signifikant lavere andel av personene i gruppen som ble behandlet med dapagliflozin (henholdsvis 3,5 % og 4,3 %) minst ett tilfelle av hypoglykemi sammenlignet med gruppen som ble behandlet med glipizid (henholdsvis 40,8 % og 47,0 %). Andelen av gjenværende personer i studien ved uke 104 var 56,2 % for gruppen som ble behandlet med dapagliflozin og 50,0 % for gruppen som ble behandlet med glipizid.

Tabell 2: Resultater ved uke 52 (LOCFa) i en aktiv kontrollert studie som sammenlignet dapagliflozin med glipizid som tillegg til metformin

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N^b	400	401
HbA1c (%)	7,69	7,74
Basislinjen (gjennomsnitt)	-0,52	-0,52
Endring fra basislinjen	0,00 ^d	
Forskjell fra glipizid + metformin (95 % KI)	(-0,11, 0,11)	
Kroppsvekt (kg)	88,44	87,60
Basislinjen (gjennomsnitt)	-3,22	1,44
Endring fra basislinjen	-4,65 ^c	
Forskjell fra glipizid + metformin ^c (95 % KI)	(-5,14, -4,17)	

^aLOCF: Siste observasjon videreført
^bRandomiserte og behandlede personer med måling ved basislinjen og minst 1 effektmåling etter basislinjen
^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdier
^dNon-inferior for glipizid + metformin
p-verdi < 0,0001

Tabell 3: Resultater av 24-ukers (LOCFa) placebokontrollerte studier av dapagliflozin i tilleggskombinasjon med metformin, glimepirid eller sitagliptin (med eller uten metformin)

N ^c	Tilleggskombinasjon					
	Metformin ¹		Sulfonylhurea-derivat (glimepirid ²)		DPP-4 hemmer (sitagliptin ³) = Metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
	135	137	151	145	223	224
HbA1c (%)						
Basislinjen (gjennomsnitt)	7,92	8,11	8,07	8,15	7,90	7,97
Endring fra basislinjen	-0,84	-0,30	-0,82	-0,13	-0,45	0,04
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-0,54 [*] (-0,74, -0,34)		-0,68 [*] (-0,86, -0,51)		-0,48 [*] (-0,62, -0,34)	
Personer (%) oppnådde:						
HbA1c < 7 %						
Justert for basislinjen	40,6 ^{**}	25,9	31,7 [*]	13,0		
Kroppsvekt (kg)						
Basislinjen (gjennomsnitt)	86,28	87,74	80,56	80,94	91,02	89,23
Endring fra basislinjen	-2,86	-0,89	-2,26	-0,72	-2,14	-0,26
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-1,97 [*] (-2,63, -1,31)		-1,54 [*] (-2,17, -0,92)		-1,89 [*] (-2,37, -1,40)	

¹Metformin = 1500 mg/dag, ²glimepirid 4 mg/dag, ³sitagliptin 100 mg/dag^aLOCF: Siste observasjon (før glykemisk korreksjon hos personer som fikk slik behandling) videreført^bAlle randomiserte personer som tok minst én dose dobbeltblindt studielegemiddel i den kortvarige dobbeltblinde perioden^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdier^{*}p-verdi < 0,0001 versus placebo + oralt glukose senkende legemiddel^{**}p-verdi < 0,05 versus placebo + oralt glukose senkende legemiddel

Tabell 4: Resultater ved uke 24 (LOCFa) i en placebokontrollert studie av dapagliflozin i kombinasjon med insulin (alene eller med orale glukosesenkende legemidler)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± orale glukosesenkende legemidler ²	Placebo + insulin ± orale glukosesenkende legemidler ²
N^b	194	193
HbA1c (%)	8,58	8,46
Basislinjen (gjennomsnitt)	-0,90	-0,30
Endring fra basislinjen	-0,60 [*]	
Forskjell fra placebo (95 % KI)	(-0,74, -0,45)	
Kroppsvekt (kg)	94,63	94,21
Basislinjen (gjennomsnitt)	-1,67	0,02
Endring fra basislinjen	-1,68 [*]	
Forskjell fra placebo (95 % KI)	(-2,19, -1,18)	
Gjennomsnittlig daglig insulindose (IU)¹	77,96	73,96
Basislinjen (gjennomsnitt)	-1,16	5,08
Endring fra basislinjen	-6,23 [*]	11,0
Forskjell fra placebo (95 % KI)	(-8,84, -3,63)	
Personer med reduksjon i gjennomsnittlig daglig insulindose på minst 10 % (%)	19,67 ^{**}	

^aLOCF: Siste observasjon (før eller på datoen for første opptitrering av insulin, om nødvendig) videreført

^bAlle randomiserte personer som tok minst én dose dobbeltblindet studielegemiddel i den kortvarige dobbeltblinde perioden

^cMinste kvadraters gjennomsnitt justert for basislinjeverdier og bruk av oralt glukosesenkende legemiddel

^{*}p-verdi < 0,0001 kontra placebo + insulin ± oralt glukosesenkende legemiddel

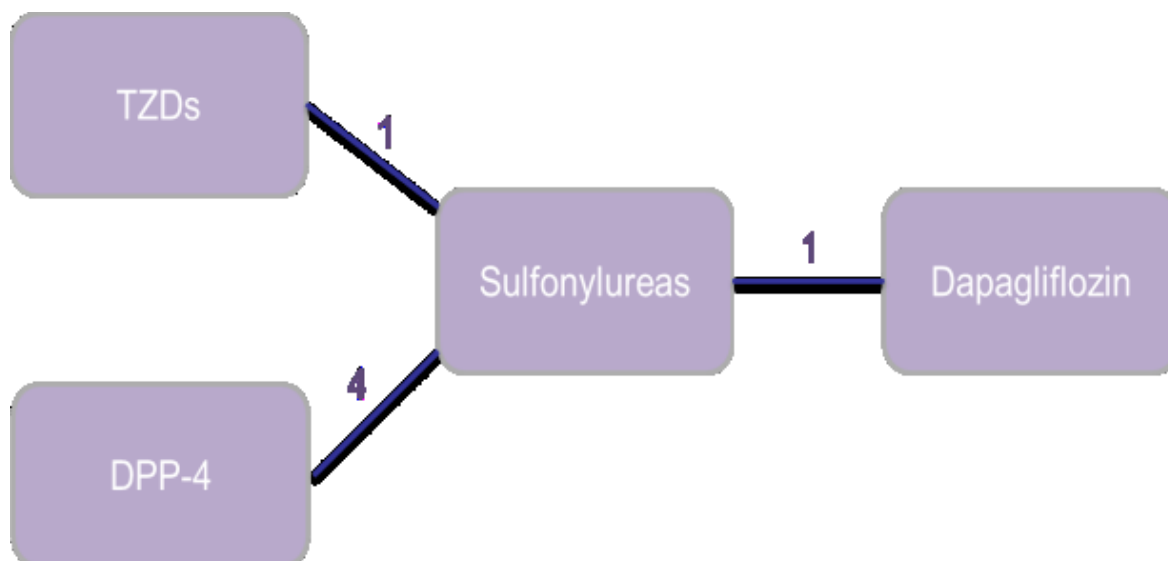
^{**}p-verdi < 0,05 kontra placebo + insulin ± oralt glukosesenkende legemiddel

¹Opptitrering av insulinregimer (inkludert kortidsvirkende insulin, insulin med middels lang virketid og basalinsulin) ble bare tillatt hos personer som oppfylte forhåndsdefinerte FPG-kriterier.

²50 % av personene gjennomgikk insulinmonoterapi ved basislinjen. 50 % brukte 1 eller 2 orale glukosesenkende legemiddel i tillegg til insulin. I denne siste gruppen brukte 80 % metformin alene, 12 % fikk metformin pluss sulfonylurea-derivat og resten brukte andre orale glukosesenkende legemidler.

Dokumentasjon for effekten av DPP4-h+MET er basert på en nettverksmetaanalyse [5].

Figur 2: Network for RCTs reporting any of HbA_{1c}, weight, SBP, or hypoglycemia (metformin add-on indication).

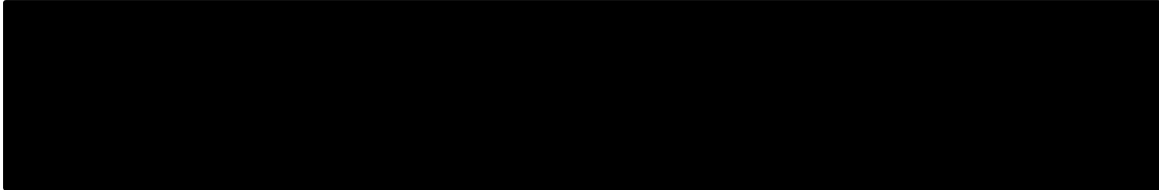


Metformin add-on – 52 weeks. Solid lines represent direct head-to-head evidence; numbers represent number of randomized clinical trials

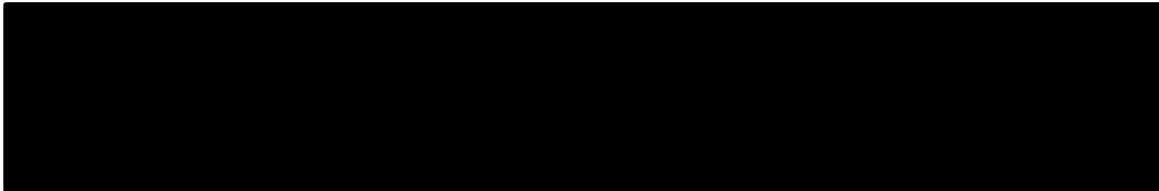
Dokumentasjonen ble grundig diskutert under møtet med Blåreseptnemnda [3] og ytterligere spørsmål ble stilt til søkeren for å validere dokumentasjonen. Nettverksmetaanalysen ble utført av Oxford Outcomes [5]. Det er en omfattende mengde dokumentasjon og for ytterligere informasjon henvises det til refusjonssøknaden og referatet fra møtet i Blåreseptnemnda.

En oppsummert oversikt over relative resultater fra nettverksmetaanalysen vises under [7]: I den innsendte nettverksmetaanalyse for DPP4-h er ikke alle endepunktene inkludert. Dette fordi antall studier er få. At ikke alle endepunktene er inkludert har ført til at i denne modellen er stort sett HbA_{1c}, hypoglykemier og vekttap forskjeller som brukes som endepunkter. Resultattabeller fra nettverksmetaanalyse er presentert under

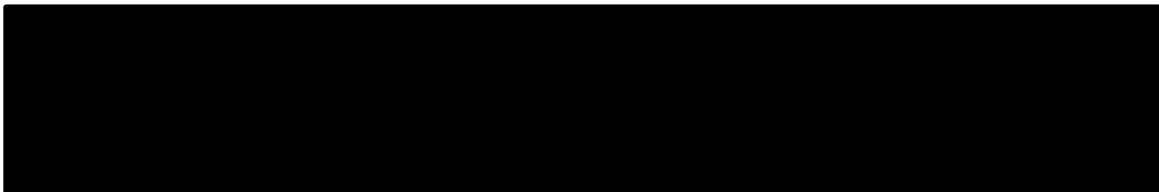
Tabell 5 Summary of relative effect size of HbA1c change from baseline (%) for all drug classes compared with a common comparator using best fitting model



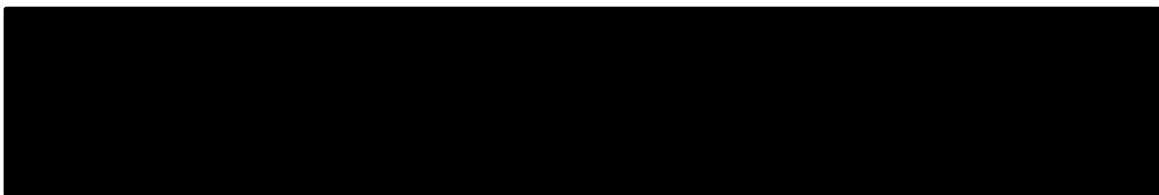
Tabell 6 Summary of relative effect size of HbA1c change from baseline (%) for dapagliflozin compared with comparator agents using best fitting model



Tabell 7 summary of relative effect size of weight change from baseline (kg) for all comparators compared with a common comparator



Tabell 8 Summary of relative effect size of weight change from baseline (kg) for dapagliflozin compared with comparator agents



Tabell 9 Summary of odds ratio of hypoglycemia for all comparators compared with a common comparator

Tabell 10 Summary of odds ratios for hypoglycemia for dapagliflozin compared with comparator agents

Bivirkninger

På grunn av Forxigias virkningsmekanisme er bivirkningene genitale infeksjoner (GI) og urinveisinfeksjoner (UVI) vektlagt. Søkeren har sendt et appendiks hvor der redegjøres for insidens.

Tabell 11 Reported events suggestive of genital infections in an analysis of the 12 double-blind, placebo-controlled clinical safety and efficacy short term (24 weeks) studies.

Preferred Term (%)	PLA N = 1393	DAPA 2.5MG N = 814	DAPA 5MG N = 1145	DAPA 10MG N = 1193	DAPA TOTAL N = 3291
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	29 (2.1)	47 (5.8)	80 (7.0)	83 (7.0)	223 (6.8)
VULVOVAGINAL MYCOTIC INFECTION	5 (0.4)	8 (1.0)	13 (1.1)	20 (1.7)	45 (1.4)
PRURITUS GENITAL	7 (0.5)	7 (0.9)	7 (0.6)	15 (1.3)	29 (0.9)
VAGINAL INFECTION	1 (0.1)	6 (0.7)	14 (1.2)	10 (0.8)	33 (1.0)
VULVOVAGINAL PRURITUS	6 (0.4)	5 (0.6)	11 (1.0)	9 (0.8)	26 (0.8)
BALANITIS	1 (0.1)	4 (0.5)	7 (0.6)	7 (0.6)	18 (0.5)
GENITAL INFECTION FUNGAL	1 (0.1)	6 (0.7)	7 (0.6)	6 (0.5)	20 (0.6)
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	1 (0.1)	3 (0.4)	10 (0.9)	4 (0.3)	18 (0.5)
VULVOVAGINITIS	0	2 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.3)	9 (0.3)
BALANITIS CANDIDA	0	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	7 (0.2)
GENITAL CANDIDIASIS	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.2)
GENITAL INFECTION	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.1)
GENITAL BURNING SENSATION	2 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.1)
GENITAL DISCHARGE	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
GENITAL INFECTION MALE	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
GENITAL RASH	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.1)
PENILE INFECTION	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
VAGINAL DISCHARGE	3 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
VAGINAL INFLAMMATION	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
VULVITIS	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.1)
BALANOPOSTHITIS	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.1)
BALANOPOSTHITIS INFECTIVE	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
GENITOURINARY TRACT INFECTION	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
POSTHITIS	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
VAGINITIS BACTERIAL	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	3 (0.1)
VULVAL ABSCESS	1 (0.1)	0	0	0	0
VULVOVAGINAL BURNING SENSATION	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.1)
VULVOVAGINAL ERYTHEMA	0	0	1 (0.1)	0	1 (<0.1)

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO) ¹

Det er studien Nauck et al. [4] som legges til grunn til den helseøkonomiske analysen hvor komparator er SU+MET. Det er denne helseøkonomiske modellen som bruker alle relevante effekt- og sikkerhetsdata og derfor forklares det grundigere under.

Det er resultatene fra nettverksmetaanalysen som legges til grunn i den helseøkonomiske analysen hvor komparator er DPP4-h + Met. DPP4-h relevans er nederst i dette avsnittet.

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

I studien Nauck et al. [4] er pasientpopulasjon beskrevet i avsnitt 2.1, Oversikt over relevante, innsendte studier. Legemiddelverket har stilt spørsmål til både søkeren og Blåreseptnemnda [3] fordi baseline HbA1c i studien så lavere ut enn det som normalt vil føre til en endring i behandling i norsk praksis. Søkeren har redegjort for en slik forskjell og det ble ikke avgjørende for legemiddelverkets beslutning. Resten av baseline verdiene anses som overførbare til norsk pasientpopulasjon for omsøkt refusjon.

Pasientpopulasjon i studien er i tråd med den som forventes å kunne få Forxiga på blåresept i den søkte indikasjon/pasientpopulasjon.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Intervensjon er Forxiga 10 mg + MET.

MET er brukt i en høy dosering i Nauck et al [4]. Dette er i tråd med norske retningslinjer om at MET skal forsøkes i høyeste tolererte dose før det gjøres terapiendring ved utilstrekkelig sykdomskontroll. .

Det finnes også Forxiga i 5 mg styrke som har samme indikasjon som 10 mg. Denne er kun egnet til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og kan i disse pasienter brukes enten som opptitrering til 10 mg eller som vedlikeholdsdose om pasientene ikke tåler 10 mg.

Effektdata fra MT prosessen tilsier at denne pasientpopulasjon har samme gunstige effekt i de primære og sekundære endepunkter.

Intervensjon for omsøkt pasientgruppe er i tråd med godkjent preparatomtale og Legemiddelverket har ingen merknader til denne.

Indikasjon monoterapi og i kombinasjon med insulin omfattes ikke av denne vurderingen og refusjon for disse bruksområdene vil innebære innsendelse av nye helseøkonomiske analyser.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Komparator i forhold til klinisk praksis

I Nauck et al. er det brukt glipizid + MET i kontrollarmen. Glipizid er ikke den mest brukte SU i Norge. I tillegg er det brukt en dosering på 40 mg/dag hos en stor andel av pasientene. Dette er 10 mg høyere dosering enn det som er godkjent i Norge for glipizid.

Legemiddelverket har stilt spørsmål ved om bruken av SU i den høye dosen kunne medføre bias i resultatene som favoriserte Forxiga iht. hypoglykemier og vektøkning. Dette er parametere som er viktige for modellens resultater.

Dette ble grundig diskutert i Blåreseptnemnda. Bruken og dosering av de forskjellige SU som finnes [3, 8] ble redegjort for og en systematisk oversikt over MET med add-on terapi ble lagt til [7].

I søknaden er det lagt ved et appendiks (Appendix B) hvor det er redegjort for effekt og bivirkninger av SU -preparatene glimepiride, glibenclamide og glipizide gjennom en metaanalyse.[9]

Søkeren har i tillegg gjennomført sensitivitetsanalyser for vekt og hypoglykemier i den legemiddeløkonomiske analysen..

Legemiddelverket mener at SU kan godtas som komparator for å vurdere effekt og sikkerhet. Når det gjelder vurdering av kostnadseffektivitet er ikke SU det mest brukte preparatet. For den søkte indikasjon er det riktigere å bruke DPP4-h som komparator, men analysen med SU inngår i helhetsvurderingen.

Resultater/utfallsmål (endepunkter) fra Nauck et al.

Predefinert primært endepunkt: Absolutt endring i HbA1c fra baseline etter 52 uker.

Sekundære endepunkter:

Absolutt endring i vekt (total body weight, TBW) fra baseline etter 52 uker.

Andel pasienter som rapporterte minst ett tilfelle hypoglykemi, både alvorlige, moderate eller andre, under hele studien (52 uker).

Andel pasienter som oppnådde 5% nedgang i TBW etter 52 uker.

Andre relevante endepunkter for modellen som ble målt var bl.a. blodtrykk og kolesterol.

Bivirkninger ble også målt og inngår i den helseøkonomiske modellen. Dette gjelder spesielt hypoglykemier, GI og UVI.

Det er ikke målt harde endepunkter i Nauck et al. noe som i seg selv er en svakhet.

Legemiddelverket mener at endepunktene er relevante for å kunne anslå kostnadseffektivitet av Forxiga for den søkte indikasjon og med SU som komparator. Flere og utvidede studier hvor det måles harde endepunkter er ønskelige.

Dokumentasjonsrelevans for DPP4-h:

Som nevnt over har søkeren gjennomført en helseøkonomisk analyse til med DPP4-h som komparator. Datagrunnlaget er fra en nettverksmetaanalyse med en bayesiansk tilnærming (se også avsnitt 1.2.2 [7]).

Det er veldig få studier som er inkludert i analysen. Dette er delvis på grunn av strenge inklusjonskriterier. Dette medfører et svært usikkert resultat og dermed er Legemiddelverket av den oppfatning at en head to head studie mot DPP4-h hadde vært et mye bedre grunnlag for å vurdere kostnadseffektiviteten av kombinasjonen Forxiga+MET mot DPP4-h + MET.

Legemiddelverket anser den innsendte nettverksmetaanalysen som god nok dokumentasjon, men påpeker at det er svært få inkluderte studier og dette øker usikkerheten i modellens resultater. Risiko for altfor stor heterogenitet og for å trekke feil konklusjoner øker betraktelig.

Legemiddelverket mener at antall endepunkter som brukes når DPP4-h er komparator er svært få, og dette medfører en økt usikkerhet i resultatene. Sensitivitetsanalyser er nødvendige for å begrense usikkerheten og for å kunne godta disse endepunktene som inputdata i modellen. Dette er blitt redegjort for, se avsnitt 3.4.6

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Legemiddelverket anser effektdata som relevant for å kunne beregne kostnadseffektivitet mot SU.

Når det gjelder nettverksmetaanalysen, anser Legemiddelverket innsendt dokumentasjon som god nok for å dokumentere kostnadseffektiviteten når DPP4-h brukes som komparator. Den store usikkerheten som dokumentasjonsgrunnlaget medfører i denne modellen ble begrenset til det som anses rimelig via enveis sensitivitetsanalyser.

2.2.3 Oppsummering

Legemiddelverket anser innsendt effektdokumentasjon som relevant / god som grunnlag i de to helseøkonomiske analyser når det gjelder PICO.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV DAPAGLIFLOZIN (FORXIGA)

Søker har levert to cost utility-analyser (CUA) der Forxiga sammenlignes med henholdsvis SU og DPP4-h i behandling av diabetes mellitus type 2 (heretter diabetes). Alle tre behandlingene er i kombinasjon med MET. Hovedutfallet er kostnader per vunne

kvalitetsjusterte leveår (QALYs). QALY er et vanlig mål å benytte for å vurdere både lengde og kvalitet av en behandling. Søker rapporterer også resultater for vunne leveår (LY) og kostnad per vunne leveår.

Analysene er basert på samme modell, UKPDS 68, [10] og beskrivelsen under fokuserer på SU-modellen. Dette fordi det er i denne modellen det brukes data fra head to head studien. Der det er forskjeller til DPP4-h vil dette bli presisert.

Legemiddelverket anser begge analysene som nødvendige for vurderingen.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Metode og input

Formålet med den innsendte modellen er å beregne kostnadseffektiviteten av Forxiga i behandling av diabetes type 2 pasienter som ikke er tilstrekkelige kontrollert med MET.

Pasientpopulasjonen som analyseres er karakterisert ved demografi- og risikofaktorer (for eksempel HbA1c-nivå og vekt) som tilsvarer personer som ikke er godt kontrollerte på MET alene, men trenger tilleggsbehandling for å oppnå glykemisk kontroll.

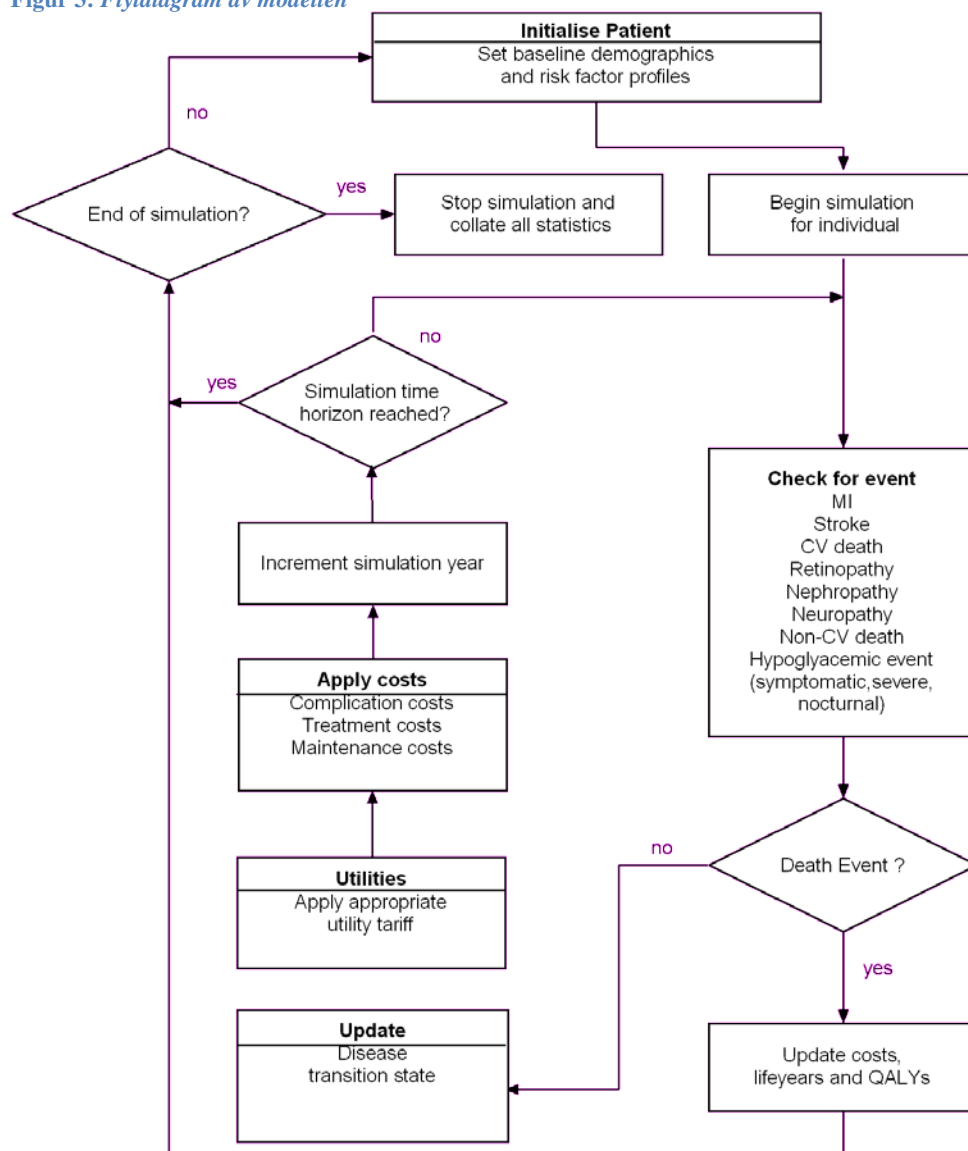
Risikoen for diabetesrelaterte hendelser avhenger av baselinekarakteristikker og risikofaktorer (for eksempel alder, kjønn, HbA1c, vekt, blodtrykk). Risikofaktorene har naturlige forløp, og i tillegg påvirkes de av behandlingsstrategiene. For eksempel så har hver legemiddelterapi en HbA1c-senkende effekt. Generelt skjer en HbA1c-reduksjon ved oppstart på en behandling, men denne effekten avtar og HbA1c begynner å øke igjen (HbA1c «creep»). I modellen, når pasienter når en HbA1c-verdi på 7,5 % blir tilleggsbehandlingen (f eks Forxiga+MET eller SU+MET) byttet ut med behandling med NPH insulin.

Modellen er i stor grad basert på risiko-ligninger fra UKPDS 68 [10]. For grundigere informasjon henvises til denne artikkelen. Ved å benytte relevante inputdata for HbA1c-senkende effekt og andre effekter (hypoglykemier, blodtrykk, kolesterol og vektendring) fra studiene så modelleres potensiell sykdomsprogresjon og diabetes-relaterte hendelser for norske pasienter med diabetes. Ved å tilknytte kostnader og nytte til de tilstandene som modellen inneholder beregner modellen resultater for inkrementelle kostnader, inkrementell nytte, og den inkrementelle kostnad-effekt-ratioen (IKER).

Modellstruktur

Figur 3 viser et flytdiagram av modellen. Pasientkohorten består i basecase-analysen av 10000 pasienter. I første omgang genereres en pasientkohort basert på en relevant demografi- og risikoprofil for diabetes pasienter i Norge.

Figur 3: Flytdiagram av modellen



Kilde: [9]

Hvert simulerte individ av kohorten beveger seg gjennom modellen i 6-måneders sykluser. Ved begynnelsen av hver syklus blir det sjekket for spesifikke fatale eller ikke-fatale hendelser (multiple hendelser er mulig). Rekkefølgen disse hendelsene skjer i er tilfeldig. Modellen bruker en «fixed time increment discrete event» (Monte Carlo) simulering, og simulerer en kohort over maksimum 40 år. Det vil si at modellen har et livstidsperspektiv på grunn av alderen til de aktuelle diabetespasientene som inngår i modellen.

Hvis individet dør blir alle kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår akkumulert (ved slutten av hver syklus), og simuleringen stopper for individet. Simuleringsmodellen velger så ut neste individ som skal simuleres, og prosessen blir startet på nytt.

Gitt at individet lever ved slutten av en syklus blir alle hendelser som oppstod i løpet av syklusen registrert, og sykdomsstatusen til pasienten blir oppdatert. Reduksjon i helsenytte og kostnadene assosiert med behandling av diabetesrelaterte hendelser og vedlikeholdsterapi blir registrert.

Simuleringen fortsetter så til neste syklus, og modellen fortsetter simuleringen helt til individet når modellens tidshorisont. Da stopper simuleringen for individet, alle kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår blir summert, og deretter starter prosessen på nytt for neste individ.

Når alle individene har blitt simulert slutter modellkjøringen, og oppsummeringen av resultatet blir hentet for denne kjøringen av modellen. Modellen kjøres to ganger (i hver modell) for den samme pasientkohorten, én gang for Forxiga og én gang for komparator. Modellen er laget i Microsoft Excel, men Excel benytter seg av eksterne moduler (dynamic link library, dll, programmert i C++) som utfører selve beregningene i simuleringene.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnspektiv hvor de langsiktige kostnadene og helsekonsekvensene av Forxiga blir estimert.

I søkers basecase vil behandlingen med Forxiga typisk foregå i 2-3 år avhengig av baseline HbA1c-nivå. Modellen har et livstidsperspektiv og varigheten av effekten blir simulert for en kohort over maksimum 40 år.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjon brukt i modellen er i samsvar med pasientpopulasjon fra studiene. Denne er i samsvar med den norske pasientpopulasjon som kan få Forxiga på blå resept innenfor søkt indikasjon, se avsnitt.2.2.1.

3.1.3 Intervensjon

Intervensjon er Forxiga 10 mg 1 gang daglig i kombinasjon med høyest mulig dose MET for hver enkel pasient. MET gis i begge behandlingsarmer og har derfor ikke stor betydning for modellens resultater.

I modellen vil pasienter som behandles med Forxiga+MET og når en HbA1c-terskelverdi på 7,5 % gå over til behandling med insulin. Det samme gjelder med pasientene i komparatorarmen.

3.1.4 Komparator

I begge kontrollarmene er det brukt MET i tillegg til enten SU eller DPP4-h.

I avsnitt 1.2.2 har Legemiddelverket gitt sin vurdering om bruken av glipizide og DPP4-h som komparator.

Når det gjelder bruken av SU i modellen er inputdata brukt på en korrekt måte, og Legemiddelverket anser at det er samsvar mellom effekt data fra studien Nauck et al. og inputdata i modellen.

Når det gjelder DPP4-h, har søkeren lagt til grunn effektdata fra overnevnte nettverksmetaanalyse. Inputdata som ble brukt i denne modellen er forskjeller i HbA1c, hypoglykemier og vekt (alt annet likt på grunn av manglende data). Legemiddelkostnader er fra den mest brukte DPP4-h i Norge (Sitagliptin).

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Effekt og bivirkninger

Effektdata for analysen Forxiga+MET sammenlignet med SU+MET er stort sett basert på data fra Nauck et al. [4]. Det primære endepunkt er HbA1c-endringer. Det er estimert en HbA1c-nedgang på -0.52% for Forxiga+MET og den samme nedgangen for SU+MET. Denne effekten skjer i løpet av det første året.

I tabellen under er det en oversikt over de kliniske input-dataene som er brukt i modellen:

Tabell 12: Clinical input variables, 52 weeks follow up

Clinical input variables, 52 week follow-up.

Variable	Forxiga+ met	SU+met	Reference	Rescue therapy	Reference
HbA1c reduction, year 1 (% SE)	-0.52 (0.0403)	-0.52 (0.0402)	Nauck et al. (2011a)	-1.11	Waugh et al. (2010)
Weight change (kg, SE)	-3.22 (3.665)	+1.44 (3.354)	Nauck et al. (2011a)	+1.9	Montanana et al. (2008)
Number symptomatic hypoglycemic events	0.035 ^a	0.404 ^a	Nauck et al. (2011a)	0.63	Waugh et al. (2010)
Probability of severe hypoglycemic events	0	0.0075	Nauck et al. (2011a)	0.0213	Waugh et al. (2010)
Systolic blood pressure reduction year 1(mmHG) (SD)	-4.3 (0.585)	+0.8 (0.587)	Nauck et al. (2011a)	-	
Total cholesterol (mg/dL)	+2.79	-1.06	Nauck et al. (2011a)	-	
HDL cholesterol (mg/dL)	+2.65	-0.07	Nauck et al. (2011a)	-	
Number of UTIs	0.108	0.064	Nauck et al. (2011a)	-	
Number of GIs	0.123	0.027	Nauck et al. (2011a)	-	

HbA1_c = Glycosylated haemoglobin. SD = Standard deviation, which are reported for those values sampled from a normal distribution in the PSA. SE = Standard error. ^a Calculated as the number of subjects who experienced at least one episode of hypoglycemia divided by the number of subjects in the full analysis set (n=400 for Forxiga+metformin; n=401 for SU+metformin). Where Nauck et al. (2011a) do not provide detailed information, the input data are based on the full study report (AZ/BMS 2010).

Gjennomsnittlig antall hypoglykemier (med symptomer) per år er 0,404 for SU+MET og 0,035 for Forxiga+MET.

Hypoglykemier er klassifiserte som milde, moderate eller alvorlige, og det er moderate og alvorlige som inngår i modellen. Ratioen for å oppleve en alvorlig hypoglykemi er 0,00748 per år i SU+MET-gruppen, og dette konverteres til en sannsynlighet på 0,0075. Sannsynligheten for å oppleve en alvorlig hypoglykemi i løpet av et år er lik 0 i Forxiga-MET armen.

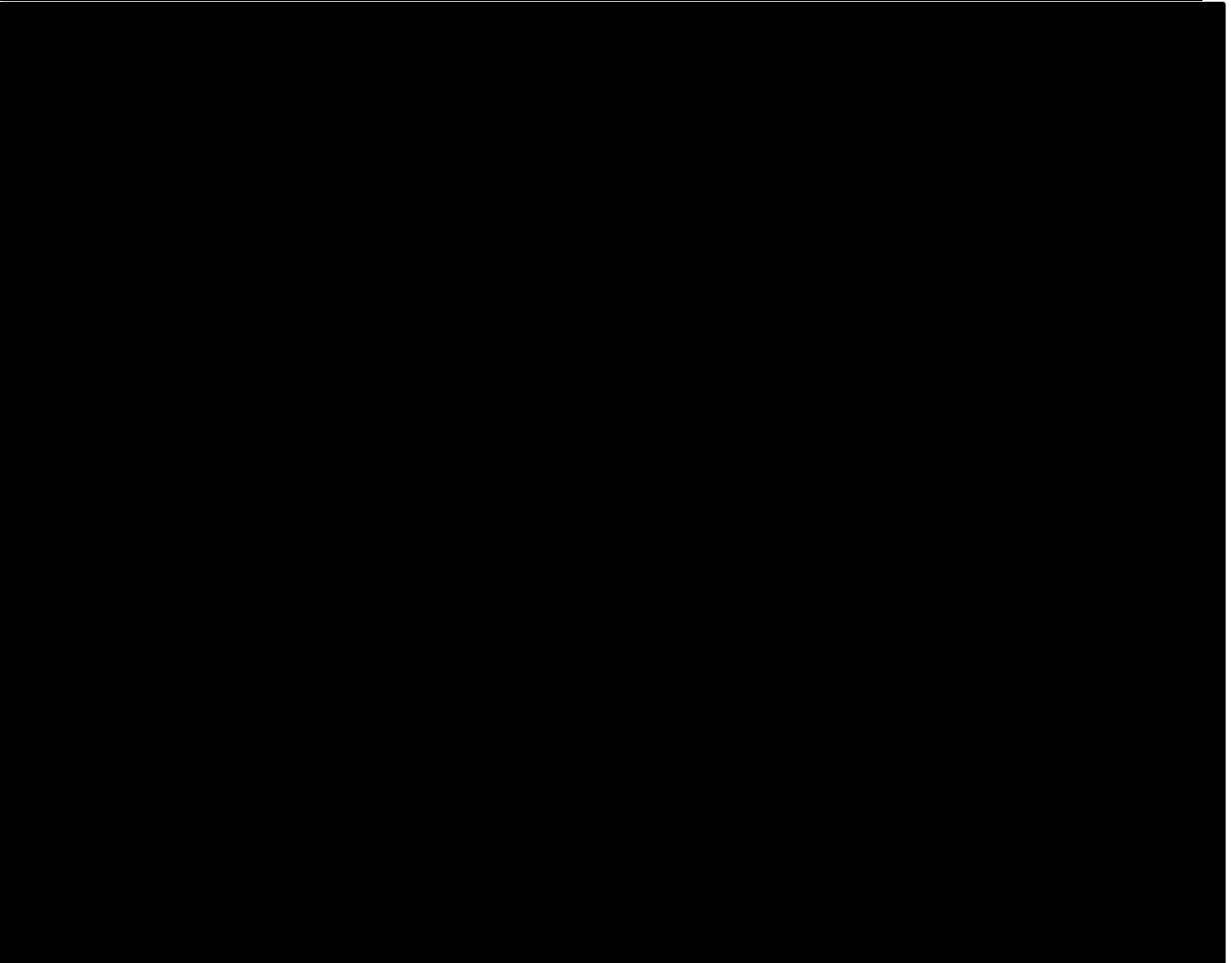
Vekt har stor betydning for resultatene. Vekt-ending i løpet av det første året er +1,44 kg for SU+MET og -3,22 kg for Forxiga+MET. Vekttap med Forxiga holdes for to år for å gå over til baseline vekt i år 3. I tillegg opplever alle pasienter en naturlig vekt oppgang på 0,1 kg per år.

Antall pasienter som rapporterte bivirkningene UVI og GI var henholdsvis 0,108 og 0,123 for Forxiga+MET og 0,064 og 0,027 for SU+MET.

Behandling med NPH insulin, etter Forxiga eller SU, medfører også en risiko for hypoglykemier og vektøkning. Denne risikoen er basert på data fra forskjellige studier [9]

Effektdata brukt i modellen Forxiga+MET sammenlignet med DPP4-h+MET er vist i tabellen under (tabell 13).

Tabell 13 :Clinical input variables, 52 week follow up



Effektforskjell på HbA1c verdiene er ikke statistisk signifikant. Enveis sensitivitetsanalyser med like verdier er derfor gjennomført av søkeren.

Vektnedgang er større i Forxiga+MET gruppen enn i DPP4-h gruppen.

Forskjellen i hypoglykemifrekvens er ikke statistisk signifikant. Enveis sensitivitetsanalyser med like verdier er gjennomført.

Vedrørende GI og UVI forekommer begge to i armen Forxiga+MET, men kun UVI i armen DPP4-h+MET.

Det forutsettes at ingen av de to behandlingsarmene har effekt på lipider på grunn av manglende 52 ukers data.

Andre bivirkninger er brukt i enveis sensitivitetsanalyser.

Inputdata når pasientene går over til insulinbehandling er lik i analysen mot SU+MET

Helsenytte

Helsenytte i modellen er målt i kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Behandlingen av diabetes med de aktuelle legemidlene har effekt på risikoen for å oppleve uønskede diabetes-relaterte hendelser og bivirkninger. Dette påvirker pasientens livskvalitet.

Nytten påvirkes av fem typer hendelser i modellen:

1. Makro- og mikrovaskulære diabetesrelaterte hendelser
2. Hypoglykemier
3. Vektendringer
4. Urinveisinfeksjoner og genitale infeksjoner
5. Andre bivirkninger

Antall QALYs i modellen er summen av alle pasientenes livskvalitet gjennom modellens simulering. Hver pasient har en initiell nytteverdi (før komplikasjoner), og denne avtar med alderen. Dersom det oppstår en komplikasjon/hendelse, og/eller en bivirkning av behandlingen, vil nytteverdien reduseres i henhold til det.

Mikro- og makrovaskulære hendelser

Søker har ikke funnet estimater for nyttereduksjon ved diabetesrelaterte hendelser for en norsk populasjon. I stedet har de brukt estimater fra UKPDS 62 studien (Clarke et al. 2002) [11] med unntak av ESRD (nyresvikt) og blindhet der kilden var en studie av Currie et al. (2005) [12]. Nytereduksjonene som ble brukt i modellen er oppsummert i Tabell 14:

Tabell 14: Nedgang i nytte i forbindelse med mikro- eller makrovaskulære komplikasjoner

Utility decrements used in base case analysis		
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
UTI*	0.003	0.003
GI*	0.003	0.003
BMI (per unit increase)**	0.014	0.014
BMI (per unit decrease)**	0.014	0.014

*Utility decrements for UTIs and GIs were extracted from the study of Barry et al. (1997)

**Utility decrements for BMI were based on Caro et al. (2007).

‡Utility decrements for BMI were based on Currie et al. (2005).

Kilde:[9]

Vektendringer

Nyttetapet assosiert med vektøstgang er antatt å være lineært, 0,014 per enhet økning/reduksjon i BMI (Caro, 2007) [13]. Vekt inngår i risikoligningen for CHF (hjertesvikt) i UKPDS 68, og CHF inngår i flere av de andre risikoligningene. Blåreseptnemnda og Legemiddelverket hadde kritiske bemerkninger til dette siden dette kunne medføre en dobbelttelling.

Hypoglykemier

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. Nyttetapet per år etter en alvorlig episode med hypoglykemi er antatt å være 0,047, og etter en symptomatisk episode 0,0142 (Currie, 2006) [14].

Urinveisinfeksjoner og genitale infeksjoner

I modellen er nyttereduksjonen for UVI og GI satt til 0,003 med Barry et al. som kilde[15].

For andre bivirkninger er det ikke lagt inn nyttereduksjoner.

3.1.6 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Kostnader for diabetes-relaterte hendelser er i hovedsak hentet fra DRG-systemet for 2010, se tabell 15.

Tabell 15: Norske DRG-koder

Event	DRG	Weight	Indication
Ischemic Heart Disease	DRG140	0.487	Angina pectoris
Myocardial Infarction	DRG121	1.515	Sirk.sykdom m/AMI og kardiop komplik i live etter 4 dager
	DRG122	0.796	Sirk.sykdom m/AMI u/kardiop komplik i live etter 4 dager
	DRG123	0.401	Akutt myokardinfarkt (AMI), liggetid < 4 dager, utskrevet død
Congestive Heart Failure	DRG127	1.174	Hjertesvikt og ikke-traumatisk sjokk
	DRG14A	1.697	Spesifikke karsykdommer i hjernen ekskl TIordA m/bk
Stroke	DRG14B	1.032	Spesifikke karsykdommer i hjernen ekskl TIA u/bk
	DRG113	3.346	Amputasjon av underekstr ekskl tå v/ sirk.svikt
Amputation	DRG113O	2.773	Amputasjon av underekstr ekskl tå v/ sirk.svikt, dagkirurgisk behandling
ESRD	DRG317	0.089	Dialysebehandling

1DRG weight = 35.964 NOK

Kilde: Søknaden

Makrovaskulære hendelser

Disse kostnadene er delt i fatale og ikke-fatale hendelser. Begge har en hendelseskostnad, og for ikke-fatale hendelser påløper det deretter kostnader i alle påfølgende år i modellen. Beregnede kostnader brukt i modellen er oppsummert i tabell 16.

Mikrovaskulære hendelser

For blindhet/retinopati beregnes hendelseskostnaden kun én gang, deretter påløper det kostnader i hvert år etterpå. Nefropati har kun kostnader til dialyse inkludert.

Amputasjon

Det beregnes én kostnad for hendelsen, og deretter påløper det kostnader i alle påfølgende år i modellen.

Tabell 16: Direkte kostnader for diabetes-relaterte hendelser

Event	Fatal	Non-fatal	Maintenance	Reference
Ischaemic Heart Disease	-	17 514	774*	NorskDRG
Myocardial Infarction	12 939	41 556	975*	NorskDRG
Congestive Heart Failure	45 138*	45 138	4 270*	NorskDRG
Stroke	47 742*	49 073	2 075*	NorskDRG
Amputation	110 032*	110 032	1 781*	NorskDRG
Blindness	-	32 444	1 035**	Stewart et al. (2009)
ESRD	-	499 324	32 556*	NorskDRG
UTI	-	455	-	Section 4.1.5.3
GI	-	492	-	Section 4.1.5.3
Hypoglycemia	-	3 000	-	Jönsson et al. (2006)

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: [16, 17]

Hypoglykemier

Kun alvorlige hypoglykemier medfører en kostnad i modellen.

Legemiddelkostnader

Disse kostnadene er beregnet fra dosering fra Nauck et al og priser for billigste pakningsstørrelse fra Legemiddelverkets prisdatabase gyldige per desember 2012. For DPP4-hemmeren er det prisen for sitagliptin som er brukt.

Årlige beregnede legemiddelkostnader blir da:

- SU+MET 1338.02 NOK
- Forxiga+MET 4803.10 NOK
- NPH Insulin 3038.00
- DPP4-h + MET 4239.66 NOK

UVI/GI

Beregnet kostnad for UVI er et fastlegebesøk (444 NOK) og legemiddel for behandling i tre dager (11 NOK) som gir en kostnad per UVI på 455 NOK. Kostnaden for GI er tilsvarende et fastlegebesøk (444 NOK) og legemiddel for behandling i tre dager (47,7 NOK) som gir en kostnad per GI på 492 NOK. Dette er benyttet i søkers basecase, men ble endret etter klokkestopp, se avsnitt 3.4.

Andre bivirkninger

Eksempler på disse er hodepine, ryggsmertor med mer. Disse bivirkningene antas å resultere i et besøk hos fastlegen til en engangskostnad på 444 NOK.

Indirekte kostnader

Indirekte kostnader er ikke inkludert i modellen, men søker kommenterer at dette er konservativt ettersom det (stort sett) er færre hendelser med Forxiga.

Ubestemte kostnader

Ikke nevnt i søknaden.

3.2 Resultater

Resultatene for basecase er oppgitt i detalj i avsnitt 3.2.3, tabell 17 og tabell 18.

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

I modellen Forxiga sammenlignet med SU er diskonterte QALYs for Forxiga 12,434. For SU er diskonterte QALYs 12,198. Inkrementelle QALYs er dermed 0,236.

I modellen Forxiga sammenlignet med DPP4-h er diskonterte QALYs for DPP4-h 12,395. Inkrementelle QALYs er dermed 0,039.

3.2.2 Kostnader

I modellen Forxiga sammenlignet med SU er diskonterte kostnader for Forxiga NOK82 534. For SU er diskonterte kostnader lik NOK74 045. Inkrementelle kostnader er dermed NOK8 488.

I modellen Forxiga sammenlignet med DPP4-h er kostnader for Forxiga NOK84 397. For DPP4-h så er diskonterte kostnader NOK82 642. Inkrementelle kostnader er dermed NOK1 755.

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Den inkrementelle kostnadseffektiviteten (IKER) beregnes til NOK36 000 for Forxiga versus SU, og NOK44 686 for Forxiga versus DPP4-h i søkers basecase.

Tabell 17: Base case Resultater Forxiga+metformin sammenlignet med SU+metformin

Total events predicted	Forxiga+met		SU+met		Difference	Total costs	Forxiga+met	SU+met	Difference
	Non-fatal	Fatal	Non-fatal	Fatal					
Macro-vascular						Macro-vascular			
IHD	1 362.2	0.0	1 398.0	0.0	-35.7	IHD	20 599 006	21 201 469	-602 463
MI	2 180.9	1 307.8	2 212.2	1 373.3	-96.8	MI	72 467 679	74 145 332	-1 677 653
CHF	659.5	493.6	668.1	496.1	-11.0	CHF	39 838 362	40 209 911	-371 549
Stroke	1 018.0	171.2	1 065.7	190.8	-67.3	Stroke	39 869 593	42 217 862	-2 348 269
Micro-vascular						Micro-vascular			
Blindness	868.7	0.0	863.7	0.0	5.0	Blindness	20 927 179	20 792 922	134 257
Nephropathy	161.3	191.4	173.3	206.2	-26.8	Nephropathy	66 650 813	72 046 499	-5 395 686
Amputation	299.3	334.2	311.4	346.9	-24.8	Amputation	36 590 986	38 182 208	-1 591 222
Fatal						Hypoglycemia events¹			
Macro-vascular		1 972.7		2 060.2	-87.5	Adverse events	3 139 542	1 213 415	1 926 127
Micro-vascular		525.6		553.0	-27.5	Treatment*	517 529 887	422 123 461	95 406 426
Non diabetes-related		7 078.7		6 976.1	102.5	Total	825 339 370	740 454 849	84 884 521
Cost-effectiveness						Hypoglycemia events¹			
Per cohort						Per cohort			
Discounted costs	825 339 370		740 454 849		84 884 521	Symptomatic	132 291	142 297	-10 006
Discounted QALYs	124 339		121 981		2 358	Nocturnal	0.0	0.0	0.0
Discounted LYG	150 571		149 900		671	Severe	4 439	4 626	-187
Cost/QALY					36 000				
Cost/LYG					126 496				
Per patient						Per patient			
Discounted costs	82 534		74 045		8 488				
Discounted QALYs	12.434		12.198		0.236				
Discounted LYG	15.057		14.990		0.067				
Cost/QALY					36 000				
Cost/LYG					126 496				

Analysis based on 1 000 runs (simulations) for 10 000 patients. Round-off error explains why events for Forxiga+MET minus SU+MET do not always equal 'Difference'. * Treatment cost includes rescue therapy (insulin) drug costs. ¹ Number of hypoglycemia events includes those experienced on insulin rescue therapy.

Tabell 18: Basecase Resultater Forxiga+metformin sammenlignet med DPP4-h+metformin

Total events predicted	Forxiga+met		DPP4-h+met		Difference	Total costs	Forxiga+met	DPP4-h+met	Difference
	Non-fatal	Fatal	Non-fatal	Fatal					
Macro-vascular						Macro-vascular			
IHD	1457.7	0.00	1 461.5	0.00	-3.8	IHD	22 167 007	22 226 968	-59 961
MI	2 413.1	1 488.8	2 412.8	1 498.4	-9.3	MI	81 328 863	81 418 302	-89 439
CHF	632.3	479.0	633.3	480.3	-2.4	CHF	38 171 851	38 260 852	-89 001
Stroke	1 148.2	203.1	1 150.5	203.4	-2.6	Stroke	45 501 640	45 612 356	-110 716
Micro-vascular						Micro-vascular			
Blindness	878.9	0.00	882.4	0.00	-3.5	Blindness	21 053 819	21 143 421	-89 602
Nephropathy	170.5	213.5	170.4	213.6	0.0	Nephropathy	70 816 401	70 807 002	9 399
Amputation	300.9	352.9	303.9	357.7	-7.9	Amputation	37 502 573	37 976 960	-474 387
Fatal						Hypoglycemia events[‡]			
Macro-vascular		2 170.8		2 182.1	-11.2	Adverse events	2 696 543	702 945	1 993 598
Micro-vascular		566.4		571.3	-4.9	Treatment [*]	516 970 586	500 504 222	16 466 364
Non diabetes-related		6 799.0		6 785.3	13.7	Total	843 966 371	826 418 563	17 547 808
Cost effectiveness						Hypoglycemia events[‡]			
Per cohort						Forxiga+met			
Discounted costs	843 966 370		826 418 563		17 547 807	Symptomatic	132 573	132 866	-293
Discounted QALYs	124 342		123 949		393	Nocturnal	0.00	0.00	0.00
Discounted LYG	150 666		150 562		104	Severe	4 462	4 462	0.00
Cost/QALY					44 686				
Cost/LYG					168 258				
Per patient									
Discounted costs	84 397		82 642		1 755				
Discounted QALYs	12.434		12.395		0.039				
Discounted LYG	15.067		15.056		0.010				
Cost/QALY					44 686				
Cost/LYG					168 258				

Analysis based on 1 000 runs (simulations) for 10 000 patients. Round-off error explains why events for Forxiga + metformin minus DPP4-h +metformin 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 levert flere sensitivitetsanalyser. Enveis-sensitivitetsanalyser som i tabell 19 (vist for Forxiga sammenlignet med DPP4-h), og probabilistiske analyser. Resultatene er forholdsvis stabile, men de gir et bilde av hvilke parametre som er relativt viktigere for resultatene. For øvrige sensitivitetsanalyser henvises det til søknaden.

Tabell 19 Enveis sensitivitets analyse for Forxiga +-MET versus DPP4-h -MET (resultater per pasient)

Sensitivity analysis*	QALYs gained	Discounted total cost difference (NOK)	Cost (NOK) /QALY
Base case ^y	0.039	1 755	44 686
Probability severe hypoglycemia 0 for treatment and control	0.041	1 734	42 223
Cost severe hypoglycemia NOK 233	0.041	1 733	42 183
All event costs ^z 75% lower	0.041	1 822	44 331
All event costs ^z 100% higher	0.041	1 614	39 278
All main utility weights [†] 50% lower	0.026	1 733	67 030
All main utility weights [†] 50% higher	0.056	1 733	30 756
Forxiga weight effect maintained for 3 years	0.051	1 733	33 756
All main utility weights in subsequent years 75% lower	0.023	1 733	74 264
All main utility weights in subsequent years 50% lower	0.029	1 733	59 233
Utility decrement for UTI and GI increased to 0.03	0.030	1 733	57 262
Cost for UTI and GI increased to NOK 3 000	0.041	2 764	67 258
HbA1c threshold value for rescue therapy (insulin) 8%	0.040	3 268	82 320
Utility weight per unit BMI change 0.0171 in all years	0.048	1 733	36 435
Utility weight per unit BMI change decreased to a 4 th for subsequent years (0.0035)	0.024	1 733	71 420
Utility weight per unit BMI change halved for subsequent years (0.007)	0.030	1 733	58 005
Utility weights per unit BMI change decreased to a 3 rd for weight changes in all years (0.00467)	0.022	1 733	80 079
Utility weight per unit BMI change halved in all years (0.007)	0.026	1 733	65 382

	13/00202-7	LØ/LR MR/FRH/ PMV/	26-08-2013	side 36/47
Utility weights per unit BMI change (0.002) based on Solli et al. (2010)	0.016	1 733	107 765	
Utility weight 0.0171 per unit BMI decrease and 0.0472 per unit BMI increase in all years (Lane et al. 2012)	0.047	1 733	36 626	
HbA1c lowering effect for Forxiga+met the same as for DPP4-h+met (-0.84)	0.029	1 811	61 565	
HbA1c lowering effect for DPP4-h+met the same as for Forxiga+met (-0.92)	0.029	1 811	61 570	
Discontinuation rates (all cause) included (0.344 for DPP4-h+MET and 0.207 for Forxiga+met)	0.055	1 698	30 635	
Discontinuation rates (due to adverse events) included (0.043 for DPP4-h+MET and 0.081 for Forxiga+met)	0.033	1 497	45 609	
Clinical history: 20% with all the conditions	0.037	1 902	51 559	
Alternative utility weights applied (based on McEwan et al. 2006)	0.040	1 733	42 948	
Using baseline demographics and risk factors from Study 004 (Nauck et al. 2010)	0.039	2 256	58 171	
Discount rate (costs & benefits) 0%	0.055	1 813	32 746	
Discount rate (costs & benefits) 5%	0.039	1 719	43 963	
Including additional adverse events for both treatment and control	0.041	1 737	42 264	

QALYs gained. Discounted total cost difference, and Cost/QALY, refers to the Forxiga+metformin treatment (e.g. QALYs with Forxiga+metformin as compared to DPP4-h +metformin). Analysis based on 1 000 runs in 1 000 patients. *Everything else as in base case. † Analysis based on 1 000 runs in 10 000 patients. ‡ Includes all macro- and microvascular events (first and subsequent years). ‡ Includes utilities for all macro- and microvascular events but not for hypoglycemia and GI/UTIs.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Analysene gjenspeiler stort sett den pasientpopulasjonen, intervensjonen, komparatoren og det utfallsmålet som er brukt i Nauck et al., samt i nettverksmetaanalysen. Som beskrevet tidligere i rapporten ble en del spørsmål drøftet både i Blåreseptnemnda og i brev for utfyllende opplysninger sendt til søkeren.

Der hvor det var stor usikkerhet om hvorvidt det var sammenheng mellom studiene og modellen ble det redegjort med ytterligere informasjon fra søkeren. Det ble også gjort sensitivitetsanalyser der hvor usikkerheten rundt inputdata brukt i modellen var for stor.

3.4.2 Modellstruktur

Modellen er i stor grad basert på risikoligninger fra UKPDS 68.

Legemiddelverket mener størrelsen på populasjonen og studielengden i UKPDS gir et velfundert sett med risikoligninger i UKPDS 68. Det ville vært ønskelig med norske data, men data fra en relativt lik populasjon som den britiske er likevel godt nok.

Utgangspunktet for modellen til søker er derfor troverdig. Søker har gjort noen antagelser/tillegg til UKPDS 68 og når det gjelder implementeringen av disse har Blåreseptnemnda og Legemiddelverket hatt noen merknader. Dette har blitt påpekt underveis i saksbehandlingen.

Legemiddelverket mener at en tidshorisont på 40 år i utgangspunktet er rimelig for å modellere relevante forskjeller mellom behandlinger av diabetes over tid. Men i modellen vil pasientene bytte legemiddel forholdsvis tidlig (etter tre år), og verdiene for eksempel for vekt og HbA1c vil deretter følge et naturlig forløp. Dette gjør at en forskjell i disse etter en relativt kort behandlingsperiode i forhold til horisonten på 40 år medfører en forskjell gjennom hele modell-perioden (selv om den er avtakende). Både Blåreseptnemnda og Legemiddelverket mente at det var problematisk med en tidshorisont på 40 år når en såpass kort behandlingsperiode ville fortsette å ha effekt gjennom hele modellens varighet. Legemiddelverket foreslo derfor et scenario hvor modellhorisonten var 40 år, men uten forskjeller i effekt etter 10 år. Dette ville kreve uforholdsmessige endringer i programmeringen av modellen. Legemiddelverket og søker ble derfor enige i et møte 19.06.2013 om å inkludere en scenarioanalyse med en tidshorisont på 10 år. Her vil man gå glipp av en del av langtidseffektene og resultatet må derfor tolkes deretter, men det tydeliggjør hvor viktig tidshorisonten er for resultatene og også om effektforskjellen som vedvarer i 40 år er avgjørende eller ikke. Scenarioanalysens resultater er beskrevet i avsnitt 3.4.6.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Vekt er den klart viktigste parameteren i modellen, og Blåreseptnemnda og Legemiddelverket mener at det kan være en risiko for dobbelttelling av vekteffekten. Dette skyldes 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.

Legemiddelverket har derfor bedt søkeren om et scenario uten den direkte nyttegevinsten av vekttap. Dette er konservativt fordi vekttap trolig også vil ha en direkte nyttegevinst som ikke inkluderes fullt ut i risikoligningene, men det er svært vanskelig å anslå grad av dobbelttelling. Resultater uten noen direkte nyttegevinst av vekttap ble derfor levert som et eget scenario og resultatene er beskrevet i avsnitt 3.4.6.

Selve nytteverdien av vekttap er også viktig for modellen. Søker benyttet en verdi på 0,014 per BMI i vekt-tap eller vekt-økning med bakgrunn i Caro et al. [13]. Dette ble diskutert grundig i søknaden, og det ble vist til mye litteratur rundt temaet. Solli et al. [18]

rapporterte for eksempel en mye lavere verdi på 0,002. Det er naturligvis usikkerhet rundt disse verdiene, men den benyttede verdien fra Caro et al. [13] stemmer godt overens med de fleste studiene og er ikke i øvre del av disse. Dette ble også undersøkt i sensitivitetsanalyser der nytteverdien fra Solli et al. [18] ble benyttet. Dette påvirker resultatene mye, men de er fortsatt godt innenfor det som normalt regnes for å være kostnadseffektivt.

3.4.4 Kostnadsdata

Søker har benyttet kostnader som i stor grad er basert på DRG [19]. Dette er vanlig i tilfeller der det ikke er tilgjengelig andre gode norske kostnadsdata [3]. Legemiddelverket har gjennomgått disse, og har i hovedsak godtatt kostnadsdataene søker har benyttet. Vi har imidlertid bedt om en endring i kostnadsdataene for UVI og GI. Med utgangspunkt i Worley et al. [20] er kostnaden for UVI satt til 1,5 av DRG 911O, dvs. 1250 NOK og for GI er den satt til 1,5 av DRG 913O, dvs. 594 NOK. Dette er gjort i samtlige av scenarioanalysene under.

Indirekte kostnader

Indirekte kostnader er ikke inkludert i modellen, og Legemiddelverket er enige med søkers antagelse om at dette trolig er konservativt.

3.4.5 Resultater av analysen

Analysen og resultatene er i hovedsak vurdert å være troverdige . Både Blåreseptnemnda og Legemiddelverket har hatt merknader som det har vært viktig å avklare. Noe er endret underveis i saksbehandlingen og noe er kommentert nærmere i dette avsnittet. Noen av merknadene som er sentrale for analysen har det ikke vært mulig (på en rimelig måte) å endre i basecase til å være fullstendig slik det hadde vært ønskelig. Dette er løst ved å gjøre konservative scenarioanalyser av det vi har ønsket å vurdere.

En viktig del av totalvurderingen har vært å se på hvor store forskjeller det blir i resultatene i de forskjellige scenarioanalysene.

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Søker har på oppfordring levert scenarioanalyser for både 40- og 10-års perspektiv. Endringer som er gjort i modellen for scenarioanalysene er at vektforskjellen mellom behandlingsarmene konvergerer ved bytte til insulin. Ved behandling kommer halve vekt-effekten i syklus 1 og resten i syklus 2. I tillegg er kostnader for UVI/GI endret som beskrevet over. Scenarioene er kjørt for 1000 pasienter 1000 ganger og resultatene er derfor noe ulike fra basecase som ble kjørt for 10 000 pasienter (og derfor er mer stabile).

En horisont på 10 år gir konservative resultater fordi mange langtidseffekter ikke fanges opp, men er nyttig da ikke effektforskjellene over tid enkelt kunne endres i modellen.

Begge disse tidshorisontene benyttes også i et scenario uten den direkte nyttegevinsten av vekt. Dette er også et konservativt scenario fordi en eventuell dobbeltelling vil være mindre enn dette. Søker har derfor i tillegg foreslått et mellomscenario der modellen kjøres med kun forskjeller i vekt mellom behandlingsarmene for å isolere vekteffekten på kardiovaskulære hendelser fra UKPDS68 [10] og dermed på QALY-effekten. Dette trekkes fra på resultatet i stedet for å fjerne hele nyttevirkningen av vekt tap, og gir derfor et resultat mellom de to andre scenarioene, og derfor kanskje et riktigere bilde av en eventuell dobbeltelling.

Tabell 20: Scenarioanalyser Forxiga+MET sammenlignet med SU+MET

Scenario*	QALYs gained	Discounted total cost difference (NOK)	Cost(NOK)/QALY
Base case	0.237	8 560	36 173
Time horizon 40 years; with weight utilities	0.145	8 997	62 081
Time horizon 10 years; with weight utilities	0.088	9 521	108 140
Time horizon 40 years, without weight utilities	0.095	8 997	95 141
Time horizon 10 years, without weight utilities	0.036	9 521	264 012
Time horizon 40 years, without double counting	0.102	8 997	88 092
Time horizon 10 years, without double counting	0.064	9 521	149 767

QALYs gained, Discounted total cost difference, and Cost/QALY, refer to the Forxiga+metformin treatment (e.g. QALYs with Forxiga+metformin as compared to DPP-4-h+metformin). * Everything else is as in the base case analysis. Base case analysis based on 1000 runs and 1000 patients.

Tabell 21: Scenarioanalyser Forxiga+MET sammenlignet med DPP4-h+MET

Scenario*	QALYs gained	Discounted total cost difference (NOK)	Cost(NOK)/QALY
Base case	0.041	1 733	42 165
Time horizon 40 years; with weight utilities	0.026	1 893	72 666
Time horizon 10 years; with weight utilities	0.026	1 892	72 636
Time horizon 40 years, without double counting	0.026	1 893	72 733
Time horizon 10 years, without double counting	0.026	1 892	72 709

QALYs gained, Discounted total cost difference, and Cost/QALY, refer to the Forxiga+metformin treatment (e.g. QALYs with Forxiga+metformin as compared to DPP-4-h+metformin). * Everything else is as in the base case analysis. Base case analysis based on 1000 runs and 1000 patients.

Det er tydelig at i modellen der Forxiga er sammenlignet med SU er disse momentene viktige, og IKER øker med endringene. Nyttgevinst/-tap ved vekt nedgang/-oppgang er svært viktig og IKER øker når man fjerner vekt-fordel av Forxiga på nytteverdiene. Sammen med en kortere horisont gjør dette IKER flere ganger høyere. Dette er imidlertid et konservativt scenario og IKER ligger fortsatt innenfor det som normalt anses å være kostnadseffektivt. Tilsvarende for DPP4-h øker IKER med endringene. Det var imidlertid ikke meningsfullt å gjøre samme endringer i denne modellen, da det er flere parametre som er like fordi det ikke finnes nok effektdata..

3.5 Oppsummering

Både Blåreseptnemnda og Legemiddelverket har hatt merknader underveis. Analysene som er levert viser en IKER godt under det som normalt anses å være kostnadseffektiv behandling både sammenlignet med SU og sammenlignet med DPP4-h. Disse resultatene er stort sett stabile i både sensitivitets- og scenarioanalysene, men for noen parametere er det større utslag. Resultatene er likevel også her innenfor det som normalt anses som kostnadseffektiv behandling.

Legemiddelverket mener derfor at analysene viser at det er sannsynlighetsovervekt for at Forxiga er en kostnadseffektiv behandling av diabetes type 2 i kombinasjon med metformin og det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt..

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Diabetes type 2 er en kronisk tilstand som kan medføre en rekke alvorlige komplikasjoner. Behandlingen er langvarig og i de fleste tilfeller livsvarig.

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

Effektdokumentasjon er hovedsakelig fra studien Nauck et al. [4] og fra en nettverksmetaanalyse [7].

Pasientpopulasjonen i studiene er i tråd med den som forventes å kunne få Forxiga på blåresept i den søkte indikasjon/pasientpopulasjon. Intervensjon for omsøkt pasientgruppe er i tråd med godkjent dosering og Legemiddelverket har ingen merknader for denne. Legemiddelverket anser den innsendte nettverksmetaanalysen som god nok dokumentasjon men påpeker at det er svært få inkluderte studier og dette øker usikkerheten i modellens resultater. Risiko for alt for stor heterogenitet og for å trekke feil konklusjoner øker betraktelig.

Legemiddelverket godtar SU som komparator for å vurdere effekt og sikkerhet.

Legemiddelforskriftens krav til klinisk dokumentert effekt er oppfylt.

Søkeren har sendt to helseøkonomiske analyser, i den ene er SU komparator og i den andre er det DPP4-h som brukes som komparator

Legemiddelverket mener at målte endepunkter er relevante for å kunne dokumentere kostnadseffektivitet av Forxiga i den søkte indikasjon og med SU som komparator, men flere/ utvidede studier hvor det måles harde endepunkter er ønskelige.

Legemiddelverket anser den innsendte nettverksmetaanalysen som god nok dokumentasjon, men påpeker at det er svært få inkluderte studier og dette øker usikkerheten i modellens resultater. Risiko for alt for stor heterogenitet og for å trekke feil konklusjoner øker betraktelig.

Legemiddelverket mener at antall endepunkter som brukes når DPP4-h er komparator er svært få og dette medfører en økt usikkerhet i resultatene. Sensitivitetsanalyser er nødvendige for å avgrense usikkerhetsgraden og kunne godta disse endepunktene som inputdata i modellen. Dette er blitt redegjort for av søkeren, se avsnitt 3.4.6. Legemiddelverket anser effektdatadokumentasjonen som relevant for å kunne dokumentere kostnadseffektivitet mot SU.

Når det gjelder nettverksmetaanalysen anser legemiddelverket innsendt dokumentasjon som god nok for å dokumentere kostnadseffektiviteten når DPP4-h brukes som komparator. Usikkerheten som dokumentasjonsgrunnlaget medfører i denne modellen ble begrenset til det som anses rimelig ved hjelp av sensitivitetsanalyser.

Legemiddelverket anser innsendt effektdokumentasjonen som relevant / god nok som grunnlag i de to helseøkonomiske analyser når det gjelder PICO.

Når det gjelder kostnads effektivitet er SU ikke det mest brukte preparatet. I den søkte indikasjon er det riktigere å bruke DPP4-h som komparator.

Både Blåreseptnemnda og Legemiddelverket har hatt merknader underveis. Analysene som er levert viser en IKER under det som normalt anses å være kostnadseffektiv behandling både sammenlignet med SU og sammenlignet med DPP4-h. Disse resultatene er stort sett stabile i både sensitivitets- og scenarioanalysene, men for noen parametere er det større utslag. Resultatene er likevel også her innenfor det som normalt anses som kostnadseffektiv behandling.

Legemiddelverket mener derfor at analysene viser at det er sannsynlig at Forxiga er en kostnadseffektiv behandling av diabetes type 2 i kombinasjon med metformin og det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt..

På dette grunnlaget innvilges Forxiga i kombinasjon med metformin forhåndsgodkjent refusjon etter §2 som følger:

Refusjonsberettiget bruk: I kombinasjon med kun metformin når denne sammen med diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

4.1.1 Vilkår

For å ivareta kostnadseffektiv bruk av Forxiga legges det følgende vilkår:
Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med metformin.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har levert en analyse av konsekvensene for Folketrygdens legemiddelbudsjett dersom Forxiga innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Søker har antatt at Forxiga vil fortrenge både DPP4-h og GLP-1-analoger, og de estimerte kostnadene som er brukt er oppgitt i tabell 22. Forxiga ligger litt over de fleste preparatene i pris, mens Victoza ligger en del over alle. Legemiddelkostnadene for Victoza er innhentet fra søknaden. Victoza har, i løpet av 2013, fått lavere priser enn de som vises i tabellen under. Legemiddelverket har utarbeidet sensitivitetsanalyser på budsjett og i et svært konservativt anslag der Forxiga sitt salg ikke fortrenger Victoza, blir budsjettvirkningene positive, men fortsatt under bagatellgrensen (side 47).

Tabell 22: Estimerte legemiddelkostnader

Estimated drug costs					
Product	Strength	Daily dose (AUP)	Treatment days	Compliance	Yearly cost (in NOK)
Janumet	50mg	13,32	365	90 %	4 376
Eucreas	50mg	13,64	365	90 %	4 481
Januvia	100mg	13,32	365	90 %	4 376
Galvus	50mg	13,50	365	70 %	3 449
Onglyza	5mg	12,99	365	90 %	4 267
Victoza	6mg/ml	33,33	365	90 %	10 949
Forxiga	10mg	15,24	365	90 %	5 006
Glucophage/ Metformin	500mg	0,57	365	100 %	208

Kilde: [9]

Søker har sett på salgsutviklingen for disse legemidlene i ATC-gruppen A10B fra Reseptregisteret [21] og anslått utviklingen de neste fem årene. Økningen i markedet vil ligge mellom 2-4 %, og andelen som er DPP4-h eller GLP-1 gir størrelsen på det markedet som Forxiga vil ha en andel av. Søknaden ble innlevert i slutten av 2012 og år fem i søknaden var da satt som 2017. Legemiddelverket har derfor utvidet ekstrapoleringen i samsvar med søkers antagelser for å se hva dette innebærer også i 2018.

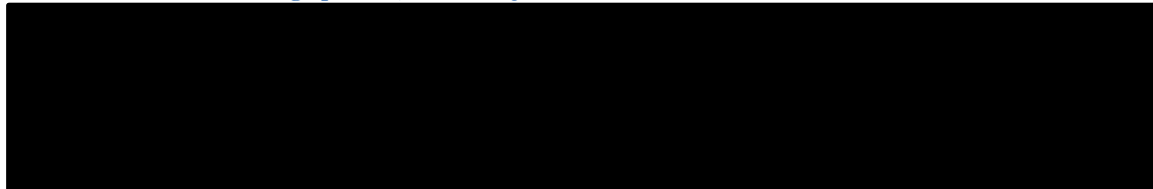
Totalmarkedet (DPP4-h og GLP-1) er estimert til å være 69 554 pasienter i 2017 og 77 314 pasienter i 2018.

Søker har laget to scenarioer. Ett der Forxiga innvilges refusjon, og ett der det ikke innvilges. Budsjettkonsekvensen er differansen mellom disse to scenarioene fratrukket egenandeler.

Dersom refusjon innvilges

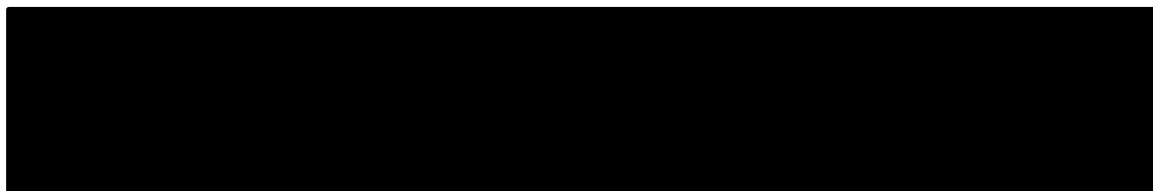


Tabell 23: Markedsfordeling i prosent, med refusjon



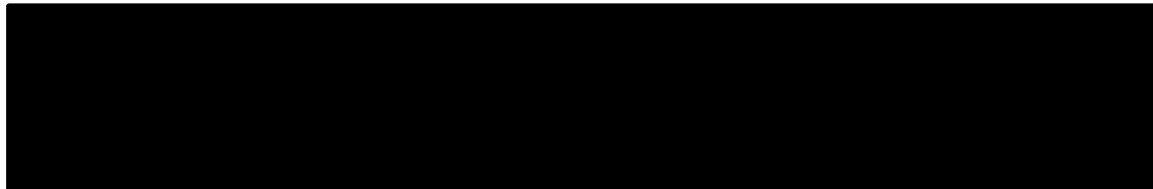
Anslagene på markedsfordelingen gir pasientantall som i tabell 24.

Tabell 24: Markedsfordeling i antall pasienter, med refusjon



Sammen med kostnadene gir dette totalkostnadene for budsjettet dersom Forxiga innvilges refusjon, tabell 25. Utgiftene til disse legemiddelgruppene anslås å være over 464 millioner.

Tabell 25: Markedsfordeling i NOK, med refusjon

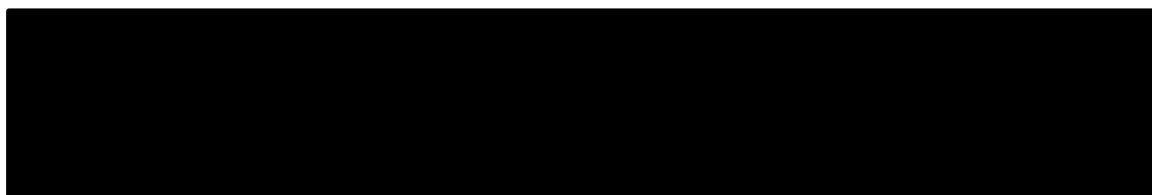


Dersom refusjon ikke innvilges

Søker har valgt å ikke inkludere salg av Forxiga dersom refusjon ikke innvilges. Dette ble gjort som en konservativ antagelse med begrunnelsen at inklusjon ville ytterligere redusere budsjettvirkningene. Dette avhenger av om legemidlene som fortrenses er billigere eller dyrere enn Forxiga, dvs. om budsjettet i tilfellet der refusjon ikke innvilges blir større eller mindre enn det ville vært uten Forxiga. Det ser ikke ut til å være tilfellet i budsjettanalysen, og Legemiddelverket har valgt å sette inn en markedsandel som er halvparten av andelen

dersom det innvilges refusjon. Det er vanskelig å anslå salg på individuell refusjon og dette er derfor et arbitrært valg. Det er ikke avgjørende for konklusjonen, men Legemiddelverket mener det vil gi et riktigere anslag på budsjettvirkningene. Tilsvarende tabeller for dette scenarioet følger under.

Tabell 26: Markedsfordeling i prosent, uten refusjon



Tabell 27: Markedsfordeling i antall pasienter, uten refusjon

Number of patients	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
DPP-4 + GLP-1 Total	31 834	39 316	46 997	54 684	62 094	69 554	77 314
Janumet	5 093	5 897	6 580	7 656	8 693	9 042	8 891
Eucreas	9 105	10 891	12 713	13 912	14 859	16 964	18 192
Januvia	8 595	10 222	11 749	13 124	14 282	14 954	16 623
Galvus	1 751	2 162	2 585	3 008	3 415	3 825	4 252
Onglyza	2 197	2 713	3 243	3 773	4 284	4 521	5 025
Victoza	5 093	6 880	8 929	11 210	13 661	16 345	19 329
		550	1 200	2 000	2 900	3 900	5 000

Tabell 28: Markedsfordeling i NOK, uten refusjon

Costs	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Janumet	22 287	25 805	28 790	33 499	38 038	39 564	38 904
Eucreas	40 795	48 798	56 962	62 334	66 580	76 012	81 514
Januvia + met	39 397	46 855	53 855	60 157	65 462	68 545	76 192
Galvus + met	6 403	7 908	9 454	11 000	12 490	13 991	15 552
Onglyza + met	9 830	12 141	14 512	16 886	19 174	20 233	22 490
Victoza + met	56 827	76 763	99 625	125 072	152 412	182 363	215 647
	0	2 868	6 257	10 429	15 122	20 336	26 072
Sum	175 540	221 138	269 455	319 376	369 278	421 044	476 371

Sammen med kostnadene gir dette total kostnadene for budsjettet dersom Forxiga ikke innvilges refusjon. Utgiftene til disse legemiddelgruppene anslås i dette tilfellet å være over 476 millioner i 2018. Det er tydelig i tabellene at Victoza er det største enkeltpreparatet både når det gjelder antall pasienter og når det gjelder kostnader. Som følge av at Victoza er et dyrere legemiddel så blir budsjettvirkningene av å innvilge refusjon for Forxiga mindre gitt at Victoza fortrenses. Resultatet er derfor svært avhengig av i hvilken grad Victoza fortrenses. Dersom salg av Forxiga ikke fortrenser Victoza vil dette gi noe økte budsjettkonsekvenser, men vil være under bagatellgrensen. Dersom bare et mindretall pasienter som ville fått Victoza får Forxiga isteden, vil dette gi store utslag på legemiddelbudsjettet i form av innsparinger. Legemiddelverket mener derfor at

forhåndsgodkjent refusjon av Forxiga ikke vil medføre vesentlige økte budsjettkostnader og ikke vil overstige bagatellgrensen.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med dapagliflozin (Forxiga) oppfyller kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 26-08-2013

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Marianne Rolstad
Pilar Martin Vivaldi
Fredrik Rustad Holmboe

Saksbehandlere

REFERANSER

1. *Diabetesforbundet*. Available from: <http://diabetes.no/>.
2. *Diabetes – Forebygging, diagnostikk og behandling*. 2009; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/Retningslinjer/Diabetes/Forside>.
3. Refusjonssøknad etter §2 Forxiga, s.n. *Dokumentasjonsgrunnlag i refusjonssøknaden for FORXIGA (dapagliflozin). Møte blåreseptnemnda*. Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/blaaresept_forhaandsgodkjen_t_refusjon/blaareseptnemnda/moeter_i_blaareseptnemnda_referat/Documents/Referat%202013-03-20.pdf.
4. Nauck, M.A., et al., *Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial*. *Diabetes Care*, 2011. **34**(9): p. 2015-2022.
5. Refusjonssøknad etter §2 Forxiga, s.n., *Network Meta-Analysis of Anti-Diabetic Agents in Type 2 Diabetes Mellitus: Metformin add-on therapy*. 2011 revised 2012.
6. *Preparatomtale Forxiga*. Available from: [http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Preparatomtale.aspx?pakniNgId=a6467c8a-286d-4770-b870-9c4178ada696&searchquery=Forxiga&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr.](http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Preparatomtale.aspx?pakniNgId=a6467c8a-286d-4770-b870-9c4178ada696&searchquery=Forxiga&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;)
7. Refusjonssøknad etter §2 Forxiga, s.n., *Systematic Review of Anti-Diabetic Agents in Type 2 Diabetes Mellitus: Sulphonylureas used as metformin add-on therapy FINAL*
8. Refusjonssøknad etter §2 Forxiga, s.n., *Appendix B The sulphonylureas glimepiride, glibenclamide and glipizide*.
9. *Refusjonssøknad etter §2 Forxiga, saks nr 13/00202*.
10. Clarke, P., 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): p. 1747-1759.
11. Clarke, P., A. Gray, and R. Holman, *Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62)*. *Medical Decision Making*, 2002. **22**(4): p. 340-349.
12. Currie, C.J., et al., *The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects*. *Value in health*, 2005. **8**(5): p. 581-590.
13. Jaime Caro, J., et al., *Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model*. *Journal of Medical Economics*, 2007. **10**(3): p. 239-254.

14. Currie, C.J., et al., *Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes*. Current Medical Research and Opinion®, 2006. **22**(8): p. 1523-1534.
15. Barry, H., M. Ebell, and J. Hickner, *Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies*. The Journal of family practice, 1997. **44**(1): p. 49.
16. Gerdtham, U.-G., et al., *Estimating the cost of diabetes mellitus-related events from inpatient admissions in Sweden using administrative hospitalization data*. Pharmacoeconomics, 2009. **27**(1): p. 81-90.
17. Henriksson, F., *Applications of Economic Models in Healthcare*. Pharmacoeconomics, 2002. **20**(1): p. 43-53.
18. Solli, O., K. Stavem, and I. Kristiansen, *Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores*. Health and quality of life outcomes, 2010. **8**(1): p. 18.
19. Helsedirektoratet. *Diagnose Relaterte Grupper (DRG)*. Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/finansiering/drg/Sider/default.aspx>.
20. Worley, K., et al., *Resource utilization and health care costs among diabetics with urinary tract infections in a commercially insured population*. J Clin Outcomes Manage, 2012. **19**(12): p. 539-550.
21. Reseptregisteret. Available from: <http://reseptregisteret.no/>.