

Refusjonsrapport

Dapagliflozin (Forxiga) i kombinasjon med insulin til behandling av diabetes type 2

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

20-11-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for dapagliflozin (Forxiga) i kombinasjon med insulin 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.

Refusjonssøknaden gjelder dapagliflozin i kombinasjonsbehandling med insulin.

Bakgrunn:

Dapagliflozin er en hemmer av natriumglukose-kotransportør 2, og fjerner overskuddssukker fra kroppen via urinen. Den kliniske dokumentasjonen viser at dapagliflozin brukt i kombinasjon med insulin gir en klinisk relevant effekt på reduksjon av HbA1c, stabiliserer insulindosering og reduserer vekt hos pasienter med diabetes type 2.

Legemiddelverket vurderer at dapagliflozin i kombinasjon med metformin og insulin er en kostnadseffektiv behandling av diabetes type 2. Legemiddelverket har lagt til grunn den vurderingen som ble gjort da dapagliflozin ble innvilget forhåndsgodkjent refusjon i kombinasjon med metformin i 2013. Da ble det vist at [dapagliflozin + metformin] er kostnadseffektiv behandling sammenlignet med [DPP-4-hemmer + metformin]. Tillegg av insulin i begge armer antas å påvirke dette resultatet i liten grad. Dapagliflozin har en liten merkostnad, men dette antas å oppveies av at dapagliflozin gir en helsegevint pga. vektreduksjon.

Konklusjon:

Legemiddelverket mener at behandling av type 2 diabetes med dapagliflozin i kombinasjon med metformin og insulin oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Legemiddelverket mener videre at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett vil være over bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 5 etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Søknaden om refusjon for dapagliflozin oppfyller dermed ikke vilkårene i legemiddelforskriften § 14-15 første ledd og kan dermed ikke innvilges. Søknaden vil bli behandlet etter § 14-31 og Legemiddelverkets utredning oversendes Helse- og omsorgsdepartementet jf. § 14-32.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 TYPE 2 DIABETES	7
1.2 BEHANDLING	7
1.2.1 Behandling med dapagliflozin (Forxiga).....	9
1.2.2 Valg av komparator.....	9
2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR DAPAGLIFLOZIN (FORXIGA)	11
2.1 DAPAGLIFLOZIN I KOMBINASJONSBEHANDLING MED INSULIN	11
2.2 DAPAGLIFLOZIN VS. SITAGLIPTIN I KOMBINASJONSBEHANDLING MED INSULIN	12
3 ØKONOMISK ANALYSE AV DAPAGLIFLOZIN (FORXIGA) I KOMBINASJON MED INSULIN	14
3.1 LEGEMIDDELVERKETS EGEN VURDERING	14
4 OPPSUMMERING	16
4.1 VILKÅR.....	16
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	17
6 KONKLUSJON	18
REFERANSER	19

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: AstraZeneca

Preparat: Forxiga
Virkestoff: dapagliflozin

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.

ATC-nr: A10BX09

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 28-05-2014
Saksbehandling startet: 04-06-2014
Innstilling sendt til departementet: 20-11-2014
Saksbehandlingstid: 169 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Type 2 diabetes

Type 2-diabetes 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.

For høyt blodsukker over tid kan gi skader på de små blodårene i kroppen (mikrovaskulær sykdom) og skader på øyets netthinne (retinopati). Dette kan igjen føre til blindhet, skader på nerver (nevropati), skader i nyrene (nefropati) og nyresvikt. I tillegg har pasienter med diabetes økt risiko for hjerte- og karsykdommer.

Prevalensen av kjent type 2-diabetes har økt. Diabetesforbundet anslår at ca. 350 000 personer i Norge har type 2-diabetes, og at om lag halvparten av disse ikke er klar over det selv.

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

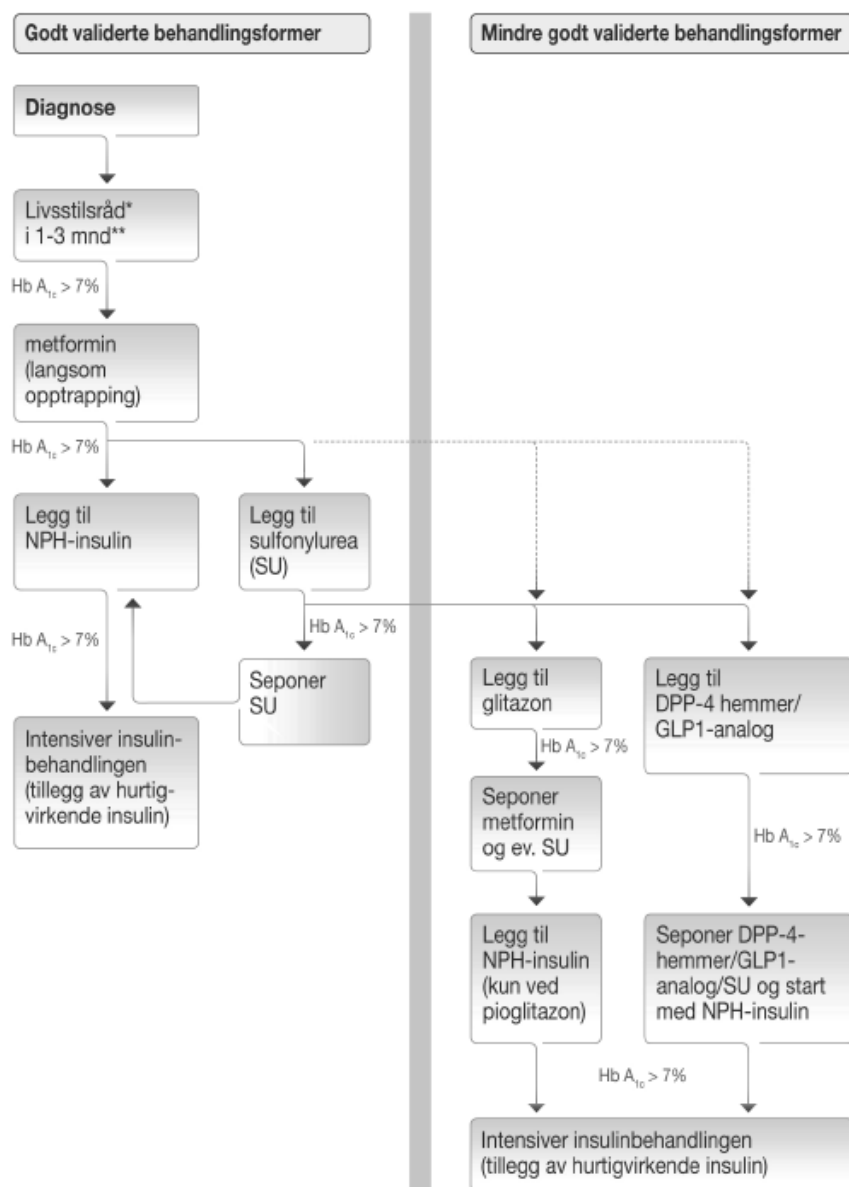
1.2 Behandling

Personer med diabetes har økt risiko for hjerte- og karsykdom sammenliknet med personer som ikke har diabetes. For å redusere risikoen for disse sykdommene hos personer med diabetes, er det viktig å intervensere overfor alle modifiserbare risikofaktorer. Behandlingen retter seg derfor både mot hyperglykemi, mikrovaskulære komplikasjoner, og mot makrovaskulære risikofaktorer.

Ønsket verdi for HbA1c er $< 7\%$ (1). Reduksjon av HbA1c reduserer risiko for diabetisk øyesykdom, nyresykdom og nervesykdom og sannsynligvis også for makrovaskulær sykdom. Behandlingsmålet for den enkelte pasient er å komme ned mot normale, ikke-diabetiske verdier uten at det oppstår for mange og alvorlige hypoglykemier. Mindre strenge mål kan være riktig for pasienter med tendens til mange og alvorlige hypoglykemier, for pasienter med begrensede leveutsikter, gamle og pasienter med andre sykdommer.

Figur 1 viser behandlingsalgoritme for type 2 diabetes. Første trinn er råd om sunne levevaner for eventuelt å redusere vekten, oppnå en gunstig kostsammensetning, øke fysisk aktivitet og slutte å røyke. Dersom dette ikke er tilstrekkelig til at behandlingsmålet nås i løpet av ca. 3 måneder, startes behandling med metformin. Neste trinn er å kombinere livsstilsråd og metformin med enten sulfonylureapreparat (SU) eller NPH-insulin.

Figur 1 Behandlingsalgoritme for type 2 diabetes (1).



*Livsstilsråd er basis for all blodglukosesenkende behandling.

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

Dapagliflozin ble markedsført i Norge i 2013 og er ikke med i disse retningslinjene. Per i dag ser det ut til at dapagliflozin plasserer seg på samme nivå som DPP-4-hemmere.

Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov behandling over en langvarig periode er oppfylt.

1.2.1 Behandling med dapagliflozin (Forxiga)

Dapagliflozin hemmer natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2), som finnes i nyrene (2). Dapagliflozin forbedrer fastende og postprandiale glukosenivåer ved å redusere nyrenes reabsorpsjon via SGLT2 slik at glukose skilles ut med urinen. Mengden glukose som fjernes av nyren gjennom denne mekanismen, avhenger av blodglukosenivå og glomerulær filtrasjonsrate.

Dapagliflozin er indisert for behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne både som monoterapi og som kombinasjonsbehandling med andre glukosereduserende legemidler inkludert insulin.

Det søkes om refusjon for dapagliflozin i kombinasjon med metformin og insulin. Fra før har dapagliflozin forhåndsgodkjent refusjon i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea.

Den anbefalte dosen er 10 mg dapagliflozin peroralt daglig. Når dapagliflozin blir brukt i kombinasjon med insulin, kan en lavere dose insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

De vanligste bivirkningene er hypoglykemi i kombinasjon med SU eller insulin, urogenitale infeksjoner, polyuri, dyslipidemi og ryggsmertor (3). Dapagliflozin gir økt diurese og dette kan føre til et lite blodtrykksfall. Middelet brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for væsketap, hypotensjon eller forstyrrelser i elektrolyttbalansen. Bruk frarådes hos pasienter med moderat og alvorlig redusert nyrefunksjon og hos pasienter som er dehydrert eller får slyngediuretika. Det er begrenset erfaring med behandling av eldre over 75 år. Følgende forhold blir nærmere undersøkt etter markedsføring: Kardiovaskulær sikkerhet, langtidseffekt på bentetthet, mulig økt risiko for kreft (blære, bryst og prostata) og akutt nyre- og leversvikt.

1.2.2 Valg av komparator

Refusjonssøker har levert en legemiddeløkonomisk analyse der [dapagliflozin + basalinsulin] sammenlignes med [hurtigvirkende insulin + basalinsulin]. Valg av hurtigvirkende insulin som komparator ble avklart i møte mellom refusjonssøker og Legemiddelverket 06-12-2013.

For hhv. dapagliflozin og hurtigvirkende insulin i kombinasjon med basalinsulin, finnes det ingen direkte sammenlignende studier. Refusjonssøker har laget en nettverks meta-analyse for å sammenligne effekt og sikkerhet av [insulin + dapagliflozin] med [basalinsulin + hurtigvirkende insulin].

Legemiddelverket kan ikke godta resultatene fra nettverks meta-analysen slik den foreligger. Eksempelvis vil vi påpeke følgende:

- Legemiddelverket er ikke enige i at «fixed effect»-resultater kan brukes i dette tilfellet. Det er rimelig å forvente forskjeller i resultater for de ulike studiene som er inkludert i analysen pga. forskjeller i pasientpopulasjon, intervensjon osv. mellom studiene. Dette tilsier at en «random effects modell» skal brukes.
- «Random-effect»-resultatene har imidlertid svært vide kredible intervaller, og gir ikke pålitelige effektestimater.
- De inkluderte insulinstudiene sammenligner basalinsulin med et basal-bolus regime. Disse studiene har et treat-to-target-design. I studien til Wilding et al 2012 (4), som sammenligner [dapagliflozin + insulin] med [placebo + insulin], titreres ikke insulin dosen til target. Det kan derfor forventes en større effektforskjell mellom intervensjon og komparator i Wilding-studien enn i insulinstudiene. Dette kan påvirke den indirekte sammenligningen av dapagliflozin og hurtigvirkende insulin i favør av dapagliflozin.

Mangel på pålitelige effektdata for [dapagliflozin + basalinsulin] sammenlignet med [hurtigvirkende insulin + basalinsulin] gjør en legemiddeløkonomisk analyse for denne sammenligningen vanskelig.

Legemiddelverket har tidligere vurdert at DPP-4-hemmeren sitagliptin (Januvia) i kombinasjon med metformin og NPH-insulin oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon (5). Merutgiften for folketrygden ble i denne saken beregnet å overskride bagatellgrensen, og innstilling i saken ble oversendt Helse- og omsorgsdepartementet i august 2013. Senere er også DPP-4-hemmerne vildagliptin (Galvus) og alogliptin (Vipidia) vurdert å oppfylle de faglige kriteriene for slik kombinasjonsbehandling ved en kostnadsminimeringsanalyse mot sitagliptin. Disse ble oversendt Helse- og omsorgsdepartementet i april 2014.

Legemiddelverket vurderer at dapagliflozin og DPP4-hemmere vil konkurrere om de samme pasientene hvis de innvilges forhåndsgodkjent refusjon til bruk sammen med metformin og insulin.

Sitagliptin vurderes derfor å være relevant komparator i en legemiddeløkonomisk analyse.

2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR DAPAGLIFLOZIN (FORXIGA)

2.1 Dapagliflozin i kombinasjonsbehandling med insulin

Effekt og sikkerhet av dapagliflozin som tillegg til insulin er undersøkt i en studie av Wilding et al 2012 (4). Dette er en randomisert, placebokontrollert multisenterstudie over 24 uker som inkluderte 808 pasienter med utilstrekkelig kontrollert type 2 diabetes. Disse var behandlet med minst 30 IE insulin daglig og med eller uten inntil to orale antidiabetika. Pasientene ble randomisert 1:1:1:1 til å få placebo eller dapagliflozin 2,5 mg, 5 mg eller 10 mg daglig. Primært endepunkt var endring i HbA1c fra baseline til uke 24.

Ved baseline var det 50 % av pasientene som brukte insulin monoterapi, mens 50 % brukte ett eller to orale glukosesenkende legemidler 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.

Tabell 1 Resultater ved uke 24 (LOCFa) fra Wilding et al 2012

	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± orale glukosesenkende legemidler	Placebo + insulin ± orale glukosesenkende legemidler²
N	194	193
HbA1c		
Baseline (gjennomsnitt)	8,58	8,46
Endring fra baseline	-0,90	-0,30
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-0,60 (-0,74, -0,45)	
Kroppsvekt (kg)		
Baseline (gjennomsnitt)	94,63	94,21
Endring fra baseline	-1,67	0,02
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-1,68 (-2,19, -1,18)	
Daglig insulindose (IE)		
Baseline (gjennomsnitt)	77,96	73,96
Endring fra baseline	-1,16	5,08
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-6,23 (-8,84, -3,63)	

Denne studien er forlenget med to perioder på hhv. 24 uker og 56 uker (2). Andelen av gjenværende personer i studien ved uke 104 var 72,4 % for dapagliflozin og 54,8 % for placebo.

Ved uke 104 var den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c fra baseline -0,71 % for dapagliflozin og -0,06 % for placebo.

Insulindosen var fortsatt stabil ved uke 48 og 104 sammenlignet med baseline hos personene som ble behandlet med dapagliflozin, med en gjennomsnittlig dose på 76 IE/dag. I placebogruppen var det en gjennomsnittlig økning på 10,5 IE/dag og 18,3 IE/dag fra baseline (gjennomsnittlig dose på 84 og 92 IE/dag) ved hhv. uke 48 og 104.

Effekten på vekt vedvarte i langtidsstudiene. Ved uke 102 var forskjellen for dapagliflozin sammenlignet med placebo -2,88 kg.

Episoder med alvorlig hypoglykemi ble rapportert hos 0,5 % og 1,0 % av personene som ble behandlet med dapagliflozin og insulin ved hhv. uke 24 og 104, og hos 0,5 % av personene som ble behandlet med placebo og insulin ved uke 24 og 104. Ved uke 24 og 104 ble mindre episoder av hypoglykemi rapportert hos henholdsvis 40 % og 53 % i dapagliflozin-armen, og hos 34 % og 42 % i placebo-armen.

Den kliniske dokumentasjonen viser at dapagliflozin brukt i kombinasjon med insulin gir en klinisk relevant effekt på reduksjon av HbA1c, stabiliserer insulindosering og reduserer vekt hos pasienter med diabetes type 2.

Legemiddelverket konkluderer med at legemiddelforskriftens krav til vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon, er oppfylt.

2.2 Dapagliflozin vs. sitagliptin i kombinasjonsbehandling med insulin

For dapagliflozin og sitagliptin finnes det ingen direkte sammenlignende studier. Legemiddelverket har sett på resultatene for dapagliflozin i kombinasjon med insulin fra studien til Wilding (4) og tilsvarende resultater for sitagliptin i kombinasjon med insulin fra en studie av Vilsbøll et al. 2009 (6)

	Wilding et al 2012 (4)	Vilsbøll et al 2009 (6)
Design	Dobbeltblindet Randomisert Multisenter Placebo-kontrollert Parallele grupper 24 uker	Dobbeltblindet Randomisert Multisenter Placebo-kontrollert Parallele grupper 24 uker
Pasientpopulasjon	N = 808 Pasienter med type 2 diabetes, utilstrekkelig kontrollert på insulin, med eller uten OAD HbA1c ≥ 7.5 til $\leq 10,5$ %	N = 641 Pasienter med type 2 diabetes, utilstrekkelig kontrollert på insulin, med eller uten metformin HbA1c 7.5 – 11 %
<u>Baseline karakteristika</u>		
HbA1c (%)	8,6 \pm 0,8	8,7 \pm 0,9
BMI (kg/m ²)	33 \pm 5	31 \pm 5
Type insulin	Langtidsvirkende / Glideskala insulin med eller uten langtidsvirkende	Middels lang virketid / Langtidsvirkende / Premiks
Daglig dose insulin (IE)	78,0 \pm 45,0	Premiks: 67,4 \pm 35,4 Middels/langtidsvirkende: 44,2 \pm 29,9
Andel som brukte metformin	47 %	70 %
Intervensjon	Dapagliflozin 2,5, 5 eller 10 mg x 1 daglig Fortsetter med insulin med eller uten OAD	Sitagliptin 100 mg x 1 daglig Fortsetter med insulin med eller uten metformin
Komparator	Placebo Fortsetter med insulin med eller uten OAD	Placebo Fortsetter med insulin med eller uten metformin
Primært utfallsmål	Endring i HbA1c fra baseline til uke 24	Endring i HbA1c fra baseline til uke 24
<u>Resultater</u>		
HbA1c – endring fra baseline vs. Placebo	Hele populasjonen: -0,57 (95 % KI -0,72, -0,42) Subgruppe med OAD (48 uker): -0,61 (95 % KI -0,82, -0,40) Subgruppe uten OAD (48 uker): -0,46 (95 % KI -0,71, -0,21)	Hele populasjonen: -0,6 (95 % KI -0,7, -0,5) Subgruppe med metformin (24 uker): -0,5 (95 % KI -0,7, -0,4) Subgruppe uten metformin (24 uker): -0,7 (95 % KI -0,9, -0,4)
Vekt – endring fra baseline	Dapa: -1,61 kg Placebo: +0,43 kg Forskjell: -2,43 kg (95 % KI -3,18, -1,68)	Sitagliptin: +0,1 kg (95 % KI -0,2, +0,4) Placebo: +0,1 kg (95 % KI -0,3, +0,4)
Hypoglykemier – andel pasienter (%)	Dapagliflozin: 54 % Placebo: 52 % (Både asymptomatiske og symptomatiske hypoglykemier).	Sitagliptin: 16 % Placebo: 8 % p = 0.003 (Symptomatiske hypoglykemier)

OAD = orale glukosesenkende legemidler

Wilding og Vilsbøll har likhetstrekk når det gjelder studiedesign, populasjon, behandlingsvarighet og effektmål. Men det er også forskjeller mellom studiene, eksempelvis insulinregime, som gjør at en sammenligning av effektdataene må gjøres med forsiktighet. Av disse resultatene kan det imidlertid se ut som om effekten på HbA1c er omtrent i samme størrelsesorden når hhv. dapagliflozin og sitagliptin gis i tillegg til insulin. Videre gir dapagliflozin vektreduksjon, mens sitagliptin er vektnøytral. Definisjonen av hypoglykemier er noe forskjellig i de to studiene. Både dapagliflozin og sitagliptin gir en høyere andel pasienter som har minst én hypoglykemisk hendelse sammenlignet med placebo, og for sitagliptin var denne forskjellen signifikant.

3 ØKONOMISK ANALYSE AV DAPAGLIFLOZIN (FORXIGA) I KOMBINASJON MED INSULIN

Søker har levert to cost-utility-analyser (CUA) der dapagliflozin som tillegg til insulin sammenlignes med henholdsvis placebo og hurtigvirkende insulin i behandling av diabetes type 2. Begge behandlingene er i kombinasjon med metformin.

Legemiddelverket har ikke vurdert disse analysene, se kapittel 1.2.2 om valg av komparator.

3.1 Legemiddelverkets egen vurdering

Legemiddelverket vurderer at dapagliflozin og DPP4-hemmere vil konkurrere om de samme pasientene hvis de innvilges forhåndsgodkjent refusjon til bruk sammen med metformin og insulin, se kapittel 1.2.2. DPP-4-hemmeren sitagliptin vurderes å være relevant komparator i en legemiddeløkonomisk analyse.

Søker er ikke blitt bedt om å levere en legemiddeløkonomisk analyse med sitagliptin som komparator.

Legemiddelverket har i stedet lagt til grunn den vurderingen som ble gjort da dapagliflozin ble innvilget forhåndsgodkjent refusjon i kombinasjon med metformin i 2013 (7). Søker leverte den gangen en cost utility-analyse der [dapagliflozin + metformin] ble sammenlignet med [DPP-4-hemmer + metformin]. Denne analysen viste en IKER godt under det som normalt anses å være kostnadseffektiv behandling for dapagliflozin sammenlignet med DPP-4-hemmer.

Forskjellen fra den gangen og nå, er at insulin er lagt til i begge behandlingsarmer, dvs. at vurderingen nå gjelder en sammenligning av [dapagliflozin + metformin + insulin] vs. [DPP-4-hemmer + metformin + insulin]. Vi har derfor sett på sentrale input-data i analysen

fra 2013, og sammenlignet disse med data fra studier der hhv. dapagliflozin og sitagliptin gis i kombinasjon med insulin (se kapittel 2.2):

- Vekt

I analysen fra 2013 var effekt på vekt viktigste parameter. Vektendring i løpet av det første året var i denne analysen satt til -2,86 kg for [dapagliflozin + metformin] og -0,11 kg for [DPP-4-hemmer + metformin].

I kombinasjonsbehandling med insulin viser resultatene presentert i kapittel 2.2 at dapagliflozin gir vektreduksjon mens sitagliptin er vektnøytral. Wilding-studien viser en vektreduksjon på -2,43 kg etter 48 uker for dapagliflozin sammenlignet med placebo (4). Ved uke 102 var forskjellen -2,88 kg (2).

- HbA1c

HbA1c reduksjon det første året var satt til -0,92 for [dapagliflozin + metformin] og -0,84 for [DPP-4-hemmer + metformin] i analysen fra 2013. Denne effektforskjellen var ikke statistisk signifikant, og det ble gjort enveis sensitivitetsanalyser med like verdier. Dette ga en noe høyere IKER, men fortsatt godt under det som normalt anses som kostnadseffektivt.

Resultatene presentert i kapittel 2.2 viser at effekten på HbA1c er noe mindre for både dapagliflozin og sitagliptin i tilleggshandling med insulin. Det ser imidlertid ut til at effekten på HbA1c er omtrent i samme størrelsesorden for de to legemidlene.

- Hypoglykemier

I analysen fra 2013 var symptomatiske og alvorlige hypoglykemier lagt inn. Det var anslått noen flere hypoglykemier for DPP-4-hemmer enn dapagliflozin, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Enveis sensitivitetsanalyser viste at hypoglykemier påvirket IKER i svært liten grad.

Dapagliflozin har liten tendens til hypoglykemier, men brukt i kombinasjon med insulin ses en økt risiko for hypoglykemier (4). Dette gjelder også for sitagliptin (6).

- Legemiddelpriser

Det er liten prisforskjell mellom dapagliflozin og sitagliptin, se Tabell 2. Videre er prisforskjellen mindre nå enn i 2013, NOK 0,8 nå og NOK 1,5 i 2013 per dag.

Tabell 2 Legemiddelpriser

Legemiddel	Styrke	Antall	Refusjonspris	eks. mva	Pris per dag
dapagliflozin	10 mg	98	1479,10	1183,28	12,07
sitagliptin	100 mg	98	1380,60	1104,48	11,27
				Differanse	00,80

Legemiddelverket vurderer at dapagliflozin i kombinasjon med metformin og insulin er en kostnadseffektiv behandling av diabetes type 2. Dette er basert på en totalvurdering av punktene over. Det er tidligere vist at [dapagliflozin + metformin] er kostnadseffektiv behandling sammenlignet med [DPP-4-hemmer + metformin]. Tillegg av insulin i begge armer antas å påvirke dette resultatet i liten grad, selv om vi ikke kan vite dette sikkert så lenge analysen ikke er gjort. Dapagliflozin har en liten merkostnad, men dette antas å oppveies av at dapagliflozin gir en helsegevint pga. vektreduksjon.

Legemiddelverket mener at kriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt for dapagliflozin i kombinasjon med metformin og insulin, dvs. at kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

4 OPPSUMMERING

Etter Legemiddelverkets vurdering er vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon oppfylt:

1. Diabetes type 2 er en alvorlig sykdom.
2. For pasienter med diabetes type 2 er det behov for langvarig behandling.
3. Det er dokumentert at dapagliflozin, som tillegg til metformin og insulin, gir en klinisk relevant reduksjon i HbA1c og vekt hos pasienter med diabetes type 2.
4. Legemiddelverket mener at dapagliflozin i kombinasjon med metformin og insulin er kostnadseffektiv behandlingen ved diabetes type 2.

4.1 Vilkår

Dapagliflozin har forhåndsgodkjent refusjon i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea fra før. Følgende vilkår gjelder (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.*

Legemiddelverket mener at samme vilkår også bør gjelde for dapagliflozin i kombinasjon med metformin og insulin.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Etter legemiddelforskriften § 14-15 (krav til kostnad for folketrygden) skal ikke forhåndsgodkjent refusjon innvilges uten stortingets samtykke, dersom dette vil lede til en utgiftsvekst for folketrygden som overstiger 5 millioner kroner i året 5 (den såkalte bagatellgrensen).

Legemiddelverket har tidligere vurdert at sitagliptin i kombinasjon med metformin og NPH-insulin oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon (4). Folketrygdens årlige merutgifter ved eventuell forhåndsgodkjent refusjon av sitagliptin ved dette bruksområdet ble vurdert å være høyere enn 5 millioner kroner det femte året. Legemiddelverket har derfor ikke fullmakt til å gjøre vedtak om forhåndsgodkjent refusjon. Innstilling i saken ble oversendt Helse- og omsorgsdepartementet i august 2013.

Dapagliflozin og sitagliptin vil konkurrere om de samme pasientene hvis de innvilges forhåndsgodkjent refusjon til bruk sammen med metformin og insulin. Legemiddelverket viser til refusjonsrapport for sitagliptin (4) og oppdatert budsjettanalyse for Januvia/Janumet av 13-03-2014 oversendt Helse- og omsorgsdepartementet.

Refusjonssøker har selv estimert 15 630 pasienter som ikke er godt nok regulert med basalinsulin i 2018. Dette er basert på refusjonsrapporten for sitagliptin. Søker har videre antatt at 5471 av disse pasientene vil bli behandlet med dapagliflozin hvis denne innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Merkostnaden for dapagliflozin sammenlignet med sitagliptin er NOK 1,01 per pasient per dag. Dette vil maksimalt tilsvare en økning i budsjettkonsekvenser på ytterligere 2 millioner kroner i forhold til budsjettanalysen for Januvia/Janumet av 13-03-2014 hvis dapagliflozin innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Dette vil kunne tilsvare en totalt økt budsjettvirkning for hele den aktuelle pasientpopulasjonen på om lag 10 millioner kroner.

Legemiddelverket mener derfor at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett er over bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 5 etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at behandling av type 2 diabetes med dapagliflozin i kombinasjon med metformin og insulin oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Legemiddelverket mener videre at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett vil være over bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 5 etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Søknaden om refusjon for dapagliflozin oppfyller dermed ikke vilkårene i legemiddelforskriften § 14-15 første ledd og kan dermed ikke innvilges. Søknaden vil bli behandlet etter § 14-31 og Legemiddelverkets utredning oversendes Helse- og omsorgsdepartementet jf. § 14-32.

Statens legemiddelverk, 20-11-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Marianne Rolstad
saksbehandler

Kirsti Hjelme
saksbehandler

REFERANSER

1. Nasjonale faglige retningslinjer Diabetes Forebygging, diagnostikk og behandling. Helsedirektoratet; 2009; Available from:
<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/diabetes/>.
2. Preparatomtale Forxiga. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf.
3. Legemiddelanmeldelse: Forxiga. 2013; Available from:
<http://legemiddelverket.no/Nyheter/Andre/Sider/Legemiddelanmeldelse-Forxiga.aspx>.
4. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2012;156(6):405-15. Epub 2012/03/21.
5. Refusjonsrapport: Sitagliptin (Januvia 100 mg og Janumet) til behandling av diabetes mellitus type 2. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2. 2013; Available from:
http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Januvia%20100%20mg%20og%20Janumet_diabetes%20II_med%20NPH%20insulin.pdf.
6. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2010;12(2):167-77. Epub 2010/01/23.
7. Refusjonsrapport: Dapagliflozin (Forxiga) til behandling av diabetes type 2. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2. 2013; Available from:
http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Forxiga_diabetes2_2013.pdf.