

Refusjonsrapport

Vildagliptin (Galvus) til behandling av diabetes type 2.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

30-08-2013

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 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 vildagliptin (Galvus) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Vildagliptin er indisert til behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne:

Som monoterapi

- hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved kosthold og mosjon alene og hvor metformin er uegnet på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.

Som peroral kombinasjonsbehandling sammen med

- metformin hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maksimal tolererbar dose metformin monoterapi,
- sulfonylurea hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maksimal tolererbar dose av sulfonylurea, og hvor metformin er uegnet på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse,
- tiazolidindion hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll, og hvor bruk av tiazolidindion er egnet.

Refusjonssøknaden gjelder vildagliptin som monoterapi.

Bakgrunn:

Det søkes om refusjon for vildagliptin i monoterapi til pasienter med type 2 diabetes som ikke kan bruke metformin eller sulfonylurea, og der insulinbehandling er vurdert som uegnet. Vildagliptin er en DPP-4-hemmer. Fra før har vildagliptin forhåndsgodkjent refusjon i kombinasjonsbehandling med metformin og/eller sulfonylurea (SU).

Vildagliptin gitt som monoterapi viser en klinisk relevant effekt på reduksjon i HbA1c hos pasienter med type 2 diabetes i tre randomiserte, kontrollerte kliniske studier. Vildagliptin gir ikke vektøkning eller risiko for hypoglykemi. Metformin monoterapi viser signifikant bedre effekt på HbA1c-reduksjon enn vildagliptin monoterapi. Sammenlignet med gliclazide (SU) var den absolutte reduksjonen i HbA1c noe mindre for vildagliptin, og statistisk non-inferiority ble ikke oppnådd.

Refusjonssøker har gjort en kostnadsminimeringsanalyse der legemiddelkostnaden for vildagliptin (ved ulike doser) sammenlignes med kostnaden for insulin (ved ulike doser) + blodsukkertester. Det er en forutsetning for å bruke kostnadsminimeringsanalyse at det er god dokumentasjon for at tiltakene har omtrent likeverdig effekt. Legemiddelverket mener at dette ikke er oppfylt for vildagliptin og insulin. Legemiddelverket mener derfor at den

innsendte dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig til å vurdere om vildagliptin monoterapi er kostnadseffektiv behandling for hele pasientgruppen det søkes refusjon for.

Diabetespasienter med nedsatt nyrefunksjon er en viktig pasientgruppe hvor DPP-4-hemmere i monoterapi er et aktuelt behandlingsalternativ. Hos pasienter med moderat eller mer alvorlig nedsatt nyrefunksjon halveres den daglige dosen vildagliptin, og legemiddelkostnaden er betydelig lavere. Legemiddelverket mener at det er sannsynlig at vildagliptin monoterapi er kostnadseffektiv sammenlignet med insulin monoterapi for pasienter som ikke kan bruke metformin på grunn av nedsatt nyrefunksjon.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at vildagliptin (Galvus) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 15-09-2013 med følgende refusjonsinformasjon (endring uthevet):

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea eller som monoterapi hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon . Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.					
Refusjonskoder:					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T90	Diabetes ikke-insulinavhengig	198	E11	Diabetes mellitus type II	198
T90	Diabetes ikke-insulinavhengig med nyrekomplikasjoner	210	E11.2	Diabetes mellitus type II med nyrekomplikasjoner	210
Vilkår:					
198	Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med: <ul style="list-style-type: none"> - 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. 				
210	Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin på grunn av nedsatt nyrefunksjon				

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 TYPE 2 DIABETES	7
1.2 BEHANDLING	7
1.2.1 <i>Behandling med vildagliptin (Galvus)</i>	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR VILDAGLIPTIN (GALVUS)	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
2.1.1 <i>Vildagliptin som monoterapi</i>	12
2.1.2 <i>Vildagliptin ved nedsatt nyrefunksjon</i>	13
2.1.3 <i>Vildagliptin monoterapi vs. insulin monoterapi</i>	13
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	14
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV VILDAGLIPTIN (GALVUS)	15
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	15
3.1.1 <i>Intervensjon</i>	15
3.1.2 <i>Komparator</i>	15
3.1.3 <i>Kostnader (input data)</i>	16
3.2 RESULTATER	16
3.2.1 <i>Kostnader</i>	16
3.2.2 <i>Kostnadseffektivitet</i>	17
3.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	17
3.4 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	19
3.5 OPPSUMMERING	20
4 DISKUSJON	20
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	20
4.1.1 <i>Vilkår</i>	20
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	21
6 KONKLUSJON	23
REFERANSER	24

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Novartis Norge AS

Preparat: Galvus
Virkestoff: vildagliptin
Indikasjon: Refusjonsvurderingen gjelder følgende del av indikasjonen:
Behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne som monoterapi
hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved kosthold og
mosjon alene og hvor metformin er uegnet på grunn av
kontraindikasjoner eller intoleranse.

ATC-nr: A10BH02

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 21-10-2012
Saksbehandling startet: 28-10-2012
Opphold i saksbehandlingen: 130 dager
Vedtak fattet: 30-08-2013
Saksbehandlingstid: 176 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. I september 2012 anbefalte Helsedirektoratet at $HbA1c \geq 6,5\%$ bør brukes som det primære diagnostiske kriterium for diabetes i Norge. Håpet er at dette vil gjøre det lettere å finne de antatt 80-170 000 pasienter med ikke-diagnostisert diabetes i Norge.

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

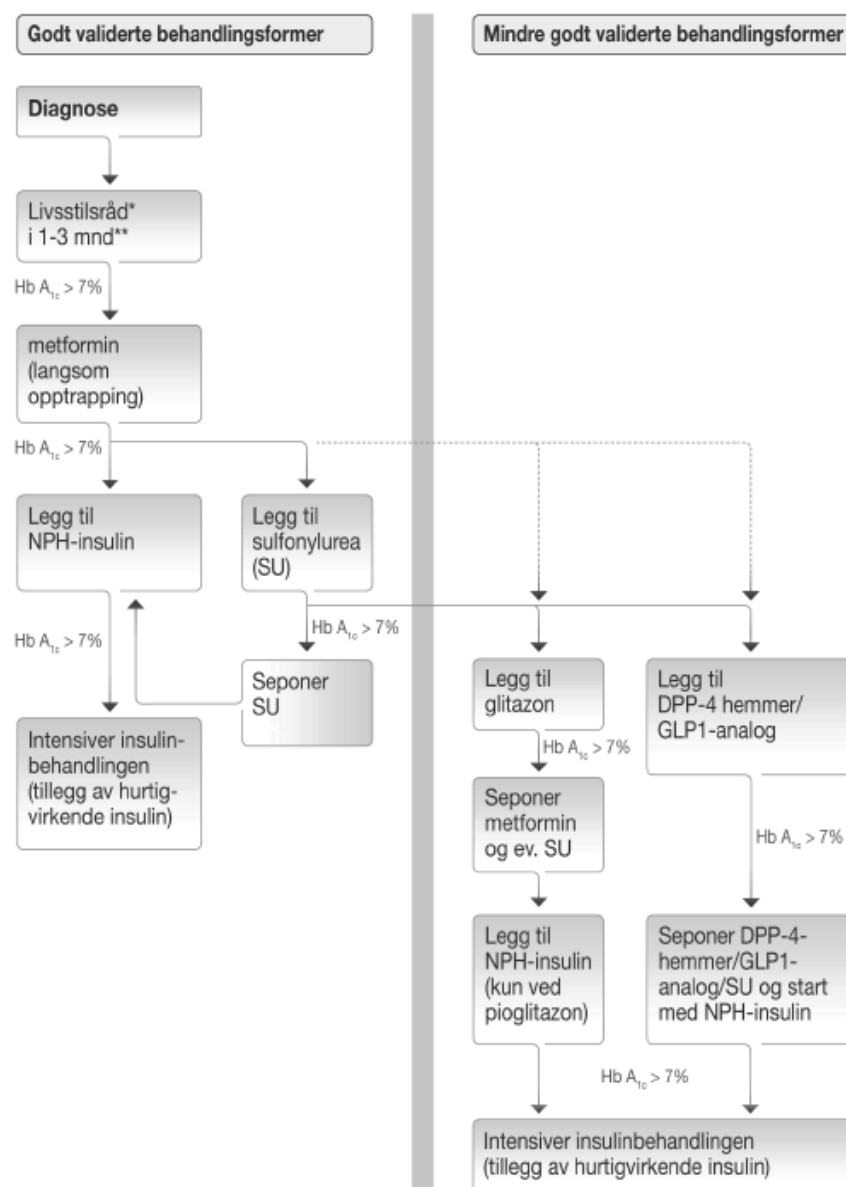
1.2 Behandling

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 tabletter. 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.

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

1.2.1 Behandling med vildagliptin (Galvus)

Vildagliptin hemmer enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4). DPP-4 bryter normalt ned inkretinhormonene GLP-1 (glukagonliknende peptid-1) og GIP (glukoseavhengig insulinotrop polypeptid). Disse inkretinhormonene frigjøres ved matinntak og gir økt insulinfrigjøring og redusert glukagonfrigjøring fra pankreas. Ved å hemme DPP-4 gjør vildagliptin at denne inkretineffekten forsterkes.

Vildagliptin er indisert for behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne både som monoterapi og som kombinasjonsbehandling med metformin, sulfonyleurea, glitazon og/eller insulin.

Anbefalt daglig dose vildagliptin i monoterapi er 100 mg, gitt som 50 mg om morgenen og 50 mg om kvelden. Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller med terminal nyresykdom er anbefalt dose 50 mg én gang daglig. Vildagliptin bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

De fleste bivirkningene rapportert i de kliniske studiene var milde og forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen. En vanlig rapportert bivirkning hos pasienter behandlet med vildagliptin i monoterapi studier var svimmelhet. Vildagliptin er ikke vist å gi vektøkning eller økt forekomst av hypoglykemi. Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert. Etter markedsføring er det registrert tilfeller av akutt pankreatitt som spontanrapportert bivirkning.

Det søkes om refusjon for vildagliptin i monoterapi til pasienter som ikke kan bruke metformin eller sulfonyleurea. Videre må insulinbehandling være vurdert som et alternativ før oppstart av behandling med vildagliptin monoterapi.

Pasienter som ikke kan bruke metformin:

Metformin er førstevalg ved medikamentell behandling for type 2 diabetes. Refusjonssøker viser til tall fra Reseptregisteret for 2011 der 85,4 % av pasientene, som fikk behandling med minst ett legemiddel mot type 2 diabetes, fikk metformin.

En viktig pasientgruppe som ikke kan bruke metformin, er pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ifølge preparatomtalen er metformin kontraindisert ved kreatininclearance¹

¹ Baserer seg på innsamling av døgurnin og beregning av renal kreatininclearance i ml/min; vil vanligvis overstige GFR på grunn av tubulær sekresjon.

<60 ml/min. Ifølge de norske retningslinjene (1) kan metformin vurderes brukt ved eGFR² ned til 40 ml/min/1,73m² under forutsetning at man følger nyrefunksjonen. ADA/EASD (2) viser til NICE guidelines som tillater bruk av metformin ned til GFR på 30 ml/min, med en anbefalt dosereduksjon ved 45 ml/min.

Videre er metformin kontraindisert ved nedsatt leverfunksjon og hjertesvikt. Alvorlig melkesyreacidose (laktacidose) er en meget sjelden bivirkning og forekommer nesten utelukkende hos pasienter med alvorlig hjerte-, nyre- og/eller leversykdom, overforbruk av alkohol/stoffmisbruk, og/eller dårlig ernærings- og allmenntilstand.

Gastrointestinale bivirkninger (anoreksi, kvalme, magesmerter, diaré) er relativt vanlig, særlig initialt, og de er doseavhengige. Gastrointestinale bivirkninger kan unngås ved å ta dosen ved måltid og øke dosen langsomt. Ved bivirkninger reduseres dosen. Til tross for dette kan noen pasienter være så plaget av kvalme og oppkast at metformin må seponeres.

Pasienter som ikke kan bruke sulfonylurea:

Alvorlig hypoglykemi kan forekomme ved bruk av sulfonylurea og kan være livstruende. Risikofaktorer er redusert nyre- eller leverfunksjon, høy dosering, høy alder, lavt matinntak, gastroenteritt eller alkoholmisbruk. Hvis en pasient har fått alvorlig hypoglykemi ved bruk av sulfonylureapreparater en gang, bør slike midler brukes med stor forsiktighet senere. Risiko for alvorlig hypoglykemi er sannsynligvis relatert til preparatens plasmahalveringstid. Plasmahalveringstiden er kortest for glipizid, lengre for glimepirid og lengst for glibenklamid.

Vurdere insulinbehandling:

For pasienter som ikke kan bruke metformin eller sulfonylurea bør insulin vurderes. Dette er en godt validert behandling. Særlig for pasienter med høy HbA1c (f.eks.>10) vil insulinbehandling være alternativet.

Problemer ved insulinbehandling kan være vektøkning og hypoglykemi. Videre må det vises forsiktighet ved oppstart med insulin til pasienter med nedsatt funksjonsnivå (høy alder med kognitiv svikt, alvorlig psykisk lidelse, alkoholisme eller andre forhold).

Vildagliptin monoterapi:

Vildagliptin kan brukes av pasienter med redusert nyrefunksjon. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance \geq 50 ml/min). Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller med terminal nyresykdom ("end-stage renal disease", ESRD) er anbefalt dose 50 mg vildagliptin en gang daglig.

² Beregnet glomerulær filtrasjonsrate ut fra pasientens alder, kjønn og plasmakreatinin; er et mål på nyrefunksjonen; formel for beregningen finnes på www.nephro.no

Vildagliptin bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert pasienter med ALAT eller ASAT $> 3x$ øvre normalgrense før behandlingsstart.

Vildagliptin gir ikke vektøkning eller risiko for hypoglykemi. For de eldste pasientene er også behandlingsmålene mindre aggressive slik at vildagliptin kan gi tilstrekkelig glykemisk kontroll.

Pasientgruppen det søkes refusjon for, med de viktigste årsakene til at metformin, sulfonylurea eller insulin ikke kan brukes, kan oppsummeres slik:

1. Pasienten kan ikke bruke metformin
 - Nedsatt nyrefunksjon
 - Kvalme og oppkast til tross for dosereduksjon.
2. Pasienten kan ikke bruke sulfonylurea (SU)
 - Hypoglykemi
3. Insulin er vurdert som uegnet
 - Eksempelvis pga. vektøkning, hypoglykemi, utfordringer med injeksjonsbehandling

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR VILDAGLIPTIN (GALVUS)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

2.1.1 Vildagliptin som monoterapi

Refusjonssøker viser til tre kliniske studier av vildagliptin gitt som monoterapi:

	vs. placebo (3)	vs. metformin (4)	vs. SU (5)
Design	Dobbeltblindet Randomisert Multisenter Placebo-kontrollert Parallele grupper 24 uker	Dobbeltblindet Randomisert Multisenter Aktiv-kontrollert Parallele grupper 52 uker	Dobbeltblindet Randomisert Multisenter Aktiv-kontrollert Parallele grupper 104 uker
Pasientpopulasjon	N = 354 Pasienter med type 2 diabetes, ikke tidligere behandlet med legemiddel	N = 780 Pasienter med type 2 diabetes, ikke tidligere behandlet med legemiddel	N = 1092 Pasienter med type 2 diabetes, ikke tidligere behandlet med legemiddel
Gjennomsnittlig baseline HbA1c	8,4 %	8,7 %	Vildagliptin-gruppen: 8,5 ± 0,1 % Gliclazide-gruppen: 8,7 ± 0,1 %
Intervensjon	Vildagliptin: 50 mg x 1 daglig 50 mg x 2 daglig 100 mg x 1 daglig	Vildagliptin 50 mg x 2 daglig	Vildagliptin 50 mg x 2 daglig
Komparator	Placebo	Metformin inntil 1000 mg x 2 daglig	Gliclazide inntil 320 mg daglig (gj.sn. 209 mg ved 104 uker)
Utfallsmål	Endring i HbA1C fra baseline til uke 24	Endring i HbA1C fra baseline til uke 24	Endring i HbA1C fra baseline
Resultat	Endring i HbA1C vildagliptin vs. placebo: 50 mg x 1: -0.5± 0.2 % (P = 0.011) 50 mg x 2: -0.7± 0.2 % (P < 0.001) 100 mg x 1: -0.9± 0.2 % (P < 0.001)	Vildagliptin: -1.0±0.1 %, (P<0.001) Metformin: -1.4±0.1 %, (P<0.001) Statistisk "non-inferiority" ble ikke oppnådd	Vildagliptin: -0,5 % Gliclazide: -0,6 % Forskjell: 0,13 % (95 % KI, -0,06 %, 0,33 %) Statistisk "non-inferiority" ble ikke oppnådd

Vildagliptin gitt som monoterapi viser en klinisk relevant effekt på reduksjon i HbA1c i alle de tre studiene.

I studien med metformin som komparator, viser metformin monoterapi signifikant bedre effekt på HbA1c-reduksjon enn vildagliptin monoterapi. Dette er bakgrunnen for at godkjent indikasjon for vildagliptin monoterapi er begrenset til andrelinje, dvs. til pasienter hvor metformin er uegnet på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse (6). Pasienter som ble behandlet med vildagliptin rapporterte en signifikant lavere forekomst av gastrointestinale bivirkninger sammenliknet med de som ble behandlet med metformin.

Sammenlignet med gliclazide (SU) var den absolutte reduksjonen i HbA1c noe mindre for vildagliptin enn for komparator. Statistisk non-inferiority ble ikke oppnådd. Vildagliptin ble assosiert med færre hypoglykemier (4 pasienter/0,7 %) enn gliclazide (14 pasienter/1,7 %). Dette var grad 1 hypoglykemier, definert som symptomer på lavt blodsukker samt egenmålt blodglukose $<3,1$ mmol/l. Det ble ikke rapportert grad 2 hypoglykemier (krever assistanse fra annen person) i noen av gruppene. Gliclazide er ikke markedsført i Norge.

2.1.2 *Vildagliptin ved nedsatt nyrefunksjon*

Som tidligere beskrevet er pasienter med nedsatt nyrefunksjon en viktig pasientgruppe hvor vildagliptin monoterapi er et aktuelt behandlingsalternativ.

Det er gjort en 24-ukers multisenter, randomisert, dobbelblindet studie for å evaluere effekten av vildagliptin 50 mg gitt én gang daglig sammenlignet med placebo hos 515 pasienter med type 2 diabetes og moderat nedsatt nyrefunksjon (N=294) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (N=221) (7). Henholdsvis 68,8 % og 80,5 % av pasientene med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble behandlet med insulin (gjennomsnittlig daglig dose på henholdsvis 56 IE og 51,6 IE) ved baseline.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ble HbA1c signifikant redusert med vildagliptin sammenlignet med placebo, differanse $-0,5 \pm 0,1$ % ($p < 0,0001$) fra en gjennomsnittlig baseline HbA1c på 7,9 %. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble HbA1c signifikant redusert med vildagliptin sammenlignet med placebo, differanse $-0,6 \pm 0,1$ % ($p < 0,0001$) fra en gjennomsnittlig baseline HbA1c på 7,7 %.

2.1.3 *Vildagliptin monoterapi vs. insulin monoterapi*

Refusjonssøker bruker insulin monoterapi som komparator i den legemiddeløkonomiske analysen. For vildagliptin og insulin finnes det ingen direkte sammenlignende studier ifølge refusjonssøker. Refusjonssøker hadde først gjort en 3-steps ikke-justert indirekte sammenligning der vildagliptin ble sammenlignet med gliclazide, gliclazide med glibenklamid og glibenklamid med insulin. Legemiddelverket kunne ikke godta den indirekte sammenligningen slik den forelå.

Refusjonssøker supplerte med et litteratursøk der målet var å identifisere artikler som beskriver monoterapi av vildagliptin eller en annen DPP-4-hemmer sammenlignet med monoterapi insulin. Det ble ikke funnet artikler som beskriver dette.

Refusjonssøker vurderte en nettverksmetaanalyse av Liu et al 2012 (8) som mest relevant av resultatene fra litteratursøket. Formålet med denne analysen var å se på effekt av antidiabetika som tillegg til metformin på HbA1c, risiko for hypoglykemi og vektendring. Analysen er basert på et systematisk litteratursøk og inkluderer 39 randomiserte kontrollerte studier med totalt 17 860 pasienter. Analysen viser at basal insulin (insulin glargin) har en ikke-signifikant bedre effekt enn DPP-4-hemmere som gruppe på reduksjon av HbA1c. Videre viste insulin en signifikant økt risiko for hypoglykemier samt en ikke-signifikant økning i vekt sammenlignet med DPP-4-hemmere.

Tabell 1 Resultater av nettverksmetaanalyse av Liu et al (8) for sammenligningen basal insulin og DPP-4-hemmere.

	DPP-4-hemmer vs. placebo	Basal insulin (insulin glargin) vs. placebo	Basal insulin vs. DPP-4-hemmer
HbA1c endring fra baseline	-0,69% (-0,79 til -0,61 %)	-0,88 % (-1,21 til -0,56 %)	-0,19 % (-0,51 til 0,13 %)
Hypoglykemi odds ratio for minst en hendelse	1,13 (0,62 til 2,17)	4,77 (1,35 til 18,3)	4,22 (1,24 til 14,87)
Vekt endring fra baseline	0,23 kg (-0,13 til 0,60 kg)	1,38 kg (0,18 til 2,60 kg)	1,15 (-0,03 til 2,34 kg)

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske dokumentasjon viser at vildagliptin brukt i monoterapi har en klinisk relevant effekt på reduksjon av HbA1c hos pasienter med diabetes type 2. Komparative studier konkluderer med at metformin monoterapi har signifikant bedre effekt og SU (gliclazide) noe bedre effekt på HbA1c-reduksjon enn vildagliptin monoterapi. Søknaden om refusjon er avgrenset til pasienter som ikke kan bruke metformin eller SU.

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

For pasienter som ikke kan bruke metformin eller SU vil behandlingsalternativer være insulin og/eller en DPP-4 hemmer. Refusjonssøker bruker insulin som komparator i den legemiddeløkonomiske analysen. Legemiddelverket er enig i valg av komparator.

En svakhet ved den kliniske dokumentasjonen er at det ifølge refusjonssøker ikke finnes direkte sammenlignende studier av vildagliptin og insulin. Refusjonssøker har heller ikke funnet relevante indirekte sammenligninger.

Nettverksmetaanalysen av Liu et al (8) er ikke direkte relevant for refusjonssøknaden. Først og fremst fordi de inkluderte studiene i analysen ser på effekt av antidiabetika som tillegg til metformin, og ikke som monoterapi.

Det vises til kapittel 3.3 og 3.4 for hvordan mangelfulle kliniske data for sammenligningen er håndtert i vurderingen av kostnadseffektivitet av vildagliptin monoterapi vs. insulin monoterapi.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV VILDAGLIPTIN (GALVUS)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Refusjonssøker har gjort en kostnadsminimeringsanalyse der vildagliptin monoterapi sammenlignes med insulin monoterapi.

3.1.1 Intervensjon

Anbefalt daglig dose vildagliptin i monoterapi er 50 mg morgen og kveld, totalt 100 mg daglig. Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller med terminal nyresykdom er anbefalt dose 50 mg én gang daglig.

Refusjonssøker antar at 75 % av pasientene som får vildagliptin monoterapi vil bruke 50 mg x 1, mens 25 % vil bruke 50 mg x 2.

3.1.2 Komparator

Ifølge refusjonssøker finnes det ikke data på dosering av insulin som monoterapi ved diabetes type 2 fra norsk klinisk praksis.

Refusjonssøker har 3 scenarioer med ulike doseringer av insulin, hhv. 36 IE, 60 IE og 80 IE basert på følgende:

- I UKPDS (9) fikk pasienter som var randomisert til insulin monoterapi en median dose på 36 IE/dag. Denne studien inkluderte nydiagnostiserte pasienter med en lavere HbA1C ($6,1 \pm 1,1$) enn det som kan forventes at pasientgruppen det søkes refusjon for vil ha ved oppstart av behandling.
- Dosering 60 IE insulin er den samme som ble brukt da kostnadseffektiviteten av vildagliptin i kombinasjon med metformin og/eller SU ble vurdert i 2009 (10). I analysen fra 2009 var komparator insulin 60 IE/dag i kombinasjon med metformin.
- Refusjonssøker mener at det er rimelig å anta at det vil være nødvendig med en høyere insulindose i monoterapi enn i kombinasjonsterapi med metformin, og har derfor inkludert et scenario med 80 IE/dag.

I brev av 30.07.2013 har refusjonssøker supplert med data på insulindosering fra studiene som inngikk i nettverksmetaanalysen av Liu et al (8). I denne analysen inngikk 3 studier med den langtidsvirkende insulinanalogen glargin. Refusjonssøker har beregnet at gjennomsnittlig insulindosering i disse studiene var 38 IE/dag. Dette var studier der insulin ble gitt i kombinasjon med metformin.

3.1.3 Kostnader (input data)

I analysen inkluderes kostnader for legemiddel og blodsukkertester.

Legemiddelkostnad

Legemiddelpriser (eks mva.) brukt i analysene er vist i tabellen under. Kostnaden for insulin er basert på kostnaden for Insulatard FlexPen, som er det mest brukte NPH-insulinet i Norge ifølge Farmastat.

Tabell 2 Legemiddelpriser. Kilde: Legemiddelverkets prisdatabase.

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Antall	Maks AUP	eks mva	Pris pr enhet
Galvus	Tablett	50 mg	90	607,50	486,00	5,40/tablett
Insulatard FlexPen	Injeksjonsvæske	100 IE/ml	5 x 3 ml	315,50	252,40	0,17/IE

Kostnad blodsuktermåling

For pasienter som behandles med insulin legges det til en kostnad for en halv blodsuktermåling ekstra per dag. Dette ble også gjort i refusjonsvurderingen av vildagliptin i 2009 (10). Kostnad for utstyr til blodsuktermåling er hentet fra Produkt- og prisliste fra Helfo over medisinsk forbruksmateriell ved diabetes som er refusjonsberettiget etter § 5-14. Gjeldende fra 01.07.13 er maksimal refusjonspris for blodsukkertester og lansetter for stikkeapparat hhv kr 6,03 og kr 0,66, totalt kr 6,69. Dette gir en daglig kostnad eks mva. på kr 2,68.

3.2 Resultater

3.2.1 Kostnader

Vildagliptin

Refusjonssøker viser hvordan vektet gjennomsnittlig kostnad per dag for vildagliptin monoterapi varierer dersom andel pasienter med dosering 50 mg x 1 varierer fra 0 % til 100 %, se Tabell 3.

Tabell 3 Vektet gjennomsnittlig dagskostnad for vildagliptin monoterapi ved ulike doser

Andel pasienter med dosering vildagliptin 50 mg x 1	Andel pasienter med dosering vildagliptin 50 mg x 2	Vektet pris per dag, eks mva
0 %	100 %	10,80
25 %	75 %	9,45
50 %	50 %	8,10
75 %	25 %	6,75
100 %	0 %	5,40

Dagskostnad for vildagliptin monoterapi varierer fra kr 5,40 til kr 10,80. Refusjonssøker mener at det i stor grad vil være pasienter med nyresvikt som er aktuelle for vildagliptin monoterapi og at dagskostnaden vil ligge i nedre del av intervallet. I basecase antar refusjonssøker at 75 % av pasientene som får vildagliptin monoterapi vil bruke 50 mg x 1, mens 25 % vil bruke 50 mg x 2. Dette gir en vektet gjennomsnittlig kostnad per dag på kr. 6,75.

Insulin

Refusjonssøker beregner insulinkostnadene for 3 doseringsscenarioer på 36 IE, 60 IE og 80 IE per dag.

Tabell 4 Dagskostnad for insulin monoterapi ved ulike doser.

Insulindose	Dagspris insulin, AUP eks mva.	Dagspris blodsuktermåling, AUP eks mva.	Total dagskostnad, AUP eks mva.
36 IE	6,06	2,68	8,74
60 IE	10,10	2,68	12,78
80 IE	13,46	2,68	16,14

Dagskostnad for insulin monoterapi varierer fra kr 8,74 til kr 16,14. Refusjonssøker har valgt scenarioet med 60 IE/dag som basecase. Dette gir en kostnad per dag på kr. 12,78.

3.2.2 Kostnadseffektivitet

Refusjonssøkers kostnadsminimeringsanalyse viser at kostnadene ved vildagliptin monoterapi sannsynligvis er lavere enn for insulin monoterapi. Videre mener refusjonssøker at vildagliptin monoterapi kan gi tilsvarende reduksjon i HbA1C som insulin monoterapi. Samtidig er insulinbehandling forbundet med risiko for hypoglykemier og vektøkning. Refusjonssøker konkluderer derfor med at vildagliptin monoterapi er kostnadseffektiv sammenlignet med insulin monoterapi.

3.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

Refusjonssøker har gjort en kostnadsminimeringsanalyse der legemiddelkostnaden for vildagliptin (ved ulike doser) sammenlignes med kostnaden for insulin (ved ulike doser) + blodsukkertester. Det er en forutsetning for å bruke kostnadsminimeringsanalyse at det er god dokumentasjon for at tiltakene har omtrent likeverdig effekt. Legemiddelverket mener at dette ikke er oppfylt for vildagliptin og insulin. Legemidlene er ulike når det gjelder administrasjonsmåte, virkningsmekanisme og effekt-/bivirkningsprofil. Legemiddelverket ba derfor om en kostnad-per-QALY analyse (CUA) fra refusjonssøker.

Refusjonssøker har ikke levert en slik analyse. Refusjonssøker begrunner valget av en enkel kostnadssammenligning med følgende (i brev av 30.07.13):

- *«Dersom behandlende lege mener at Galvus er et bedre alternativ enn insulin vil det også være et kostnadseffektivt alternativ siden Galvus er billigere.*
- *Type 2 diabetes pasientene er en heterogen gruppe slik at behandling av hver enkelt pasient gjøres etter en konkret individuell vurdering.*
- *Legemiddelverket har tidligere vurdert Galvus som refusjonsverdig i kombinasjon med metformin sammenlignet med insulin i kombinasjon med metformin. Novartis mener følgelig at en tilsvarende sammenligning med insulin i monoterapi uten metformin også bør komme til samme resultat.*
- *Det finnes ingen direkte sammenlignende studier med insulin.»*

Refusjonssøker viser til refusjonsvurderingen av vildagliptin i kombinasjon med metformin og/eller SU fra 2009 (10). Da leverte refusjonssøker en kostnad-per-QALY analyse (CUA) som viste at vildagliptin + metformin er kostnadseffektiv sammenlignet med insulin + metformin. Refusjonssøker mener at en analyse av vildagliptin monoterapi vs. insulin monoterapi, dvs. at metformin er fjernet fra begge armer, bør vise samme resultat. Legemiddelverket mener imidlertid at effektestimaterne kan påvirkes ulikt i de to armene hvis metformin fjernes. I insulin-armen kan tapet av metformin-effekten i noen grad kompenseres ved å øke dosen insulin. Dette vil påvirke kostnadene, effekt på HbA1c og risiko for hypoglykemi og vektøkning. I vildagliptin-armen er en slik dosejustering ikke mulig. Hvordan dette vil påvirke kostnadseffektiviteten er derfor usikkert.

Det at det ikke finnes direkte sammenlignende studier av vildagliptin og insulin er ikke et argument for ikke å gjøre en legemiddeløkonomisk analyse. Legemiddelverket er enig med refusjonssøker i at en indirekte sammenligning vil introdusere ekstra usikkerhet i en analyse. Dette kan tas hensyn til ved bruk av sensitivitetsanalyser.

Videre har Legemiddelverket grunn til å tro at refusjon av vildagliptin monoterapi til hele pasientgruppen det søkes refusjon for, dvs. til alle pasienter som ikke kan bruke metformin eller sulfonylurea, i noen grad kan fortrenge bruk av metformin. Dette er basert på innspill fra det medisinske fagmiljøet og på omsetningsutvikling for perorale diabeteslegemidler. Det medisinske fagmiljøet mener at bl.a. enklere dosering, herunder at doseopptrapping ikke er nødvendig, kan bidra til at vildagliptin i noen grad fortrenger metformin. Videre viser omsetningsutviklingen at de nyere diabeteslegemidlene har en økende markedsandel, mens markedsandelen for metformin og SU er synkende.

Metformin monoterapi har en signifikant bedre effekt på HbA1c-reduksjon (4) og har en betydelig lavere pris (inntil kr 2,22/dag) sammenlignet med vildagliptin monoterapi. En slik fortrengeing av metformin vil derfor ikke være kostnadseffektiv.

Legemiddelverket mener at den innsendte dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig til å vurdere om vildagliptin monoterapi er kostnadseffektiv behandling for hele pasientgruppen det søkes refusjon for.

3.4 Legemiddelverkets egne beregninger

Refusjonssøker skriver i brev av 30.07.13: «*Dersom Legemiddelverket er usikker på kostnadseffektiviteten til Galvus samlet sett i monobehandling, ber vi subsidiært om at refusjonsverdigheten vurderes kun for pasienter med nyresvikt som benytter Galvus i dose 50 mg x 1. Denne doseringen har en betydelig lavere pris enn insulin og alternative DPP-IV hemmere.*»

Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller med terminal nyresykdom brukes vildagliptin i dosen 50 mg en gang daglig. Ved denne doseringen er kostnadene lavere, kr. 5,40 per dag. Ved insulin doser over 16 IE vil legemiddelkostnaden for vildagliptin 50 mg daglig være lavere enn for insulin + blodsukkertester. De fleste pasienter vil ha behov for høyere insulin doser enn 16 IE. Det betyr at vildagliptin monoterapi vil være kostnadsbesparende sammenlignet med insulin monoterapi for diabetespasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Det er imidlertid fortsatt usikkert hvordan en høyere insulin dose med tilhørende effekter på kostnader, HbA1c, hypoglykemier og vekt kan påvirke kostnadseffektiviteten sammenlignet med vildagliptin monoterapi.

Legemiddelverket mener likevel at det er sannsynlig at vildagliptin monoterapi er kostnadseffektiv sammenlignet med insulin monoterapi for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller med terminal nyresykdom.

Andre DPP-4-hemmere er også godkjent til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen av DPP-4-hemmerne som har forhåndsgodkjent refusjon til bruk i monoterapi i dag. Tabellen under viser legemiddelkostnaden for de ulike DPP-4-hemmerne ved de doseringene som er anbefalt ved nedsatt nyrefunksjon. Vildagliptin har en betydelig lavere legemiddelkostnad enn de øvrige DPP-4-hemmerne for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Tabell 5 Legemiddelkostnad for DPP-4-hemmere ved doseringer anbefalt ved nedsatt nyrefunksjon. Dagskostnad er beregnet fra AUP/refusjonspris eks. mva for største pakning.

		vildagliptin	sitagliptin	saksagliptin	linagliptin
Monoterapi godkjent i SPC		ja	ja	nei	ja
Moderat nedsatt nyrefunksjon	Dose pr dag	50 mg	50 mg	2,5 mg	5 mg
	Dagskostnad	5,40	10,65	10,35	10,17
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon	Dose pr dag	50 mg	25 mg	2,5 mg	5 mg
	Dagskostnad	5,40	10,65	10,35	10,17
Terminal nyresvikt	Dose pr dag	50 mg	25 mg	Ikke anbefalt	5 mg
	Dagskostnad	5,40	10,65	-	10,17

Ved å begrense refusjon av vildagliptin monoterapi til en mer definert pasientgruppe, dvs. til pasienter som ikke kan bruke metformin pga. nedsatt nyrefunksjon, mener Legemiddelverket at faren for bruk utenfor refusjonsvilkårene reduseres. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon er også en pasientgruppe hvor DPP-4-hemmer i monoterapi har en viktig plass i behandlingen.

3.5 Oppsummering

Legemiddelverket mener at kriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt for vildagliptin monoterapi til pasienter som ikke kan bruke metformin på grunn av nedsatt nyrefunksjon, dvs. at kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

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 vildagliptin monoterapi gir en klinisk relevant reduksjon i HbA1c hos pasienter med diabetes type 2.
4. Legemiddelverket mener at for pasienter med nedsatt nyrefunksjon er vildagliptin monoterapi kostnadseffektivt sammenlignet med insulin monoterapi i behandlingen av diabetes type 2.

Legemiddelverket mener at den innsendte dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig til å vurdere om vildagliptin monoterapi er kostnadseffektiv behandling for hele pasientgruppen det søkes refusjon for.

For pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller med terminal nyresykdom mener Legemiddelverket at det er sannsynlig at vildagliptin monoterapi er kostnadseffektiv sammenlignet med insulin monoterapi. For denne pasientgruppen er legemiddelkostnaden for vildagliptin lavere fordi dosen reduseres. Videre har vildagliptin en betydelig lavere legemiddelkostnad enn de øvrige DPP-4-hemmerne for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

4.1.1 Vilkår

Legemiddelverket setter følgende refusjonsvilkår:

Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin på grunn av nedsatt nyrefunksjon

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 det femte året etter refusjonsinnvilgelse (den såkalte bagatellgrensen).

Søkeren viser at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for vildagliptin monoterapi til pasienter med nedsatt nyrefunksjon ikke vil overstige bagatellgrensen. Søkeren baserer dette på følgende antagelser:

1. Dagens priser endres ikke.
2. Pasientpopulasjonen vokser med ca. 5 % årlig.
3. Vildagliptin innvilges refusjon for monobehandling hos pasienter som er kontraindisert for metformin på grunn av nyresvikt senest 1. januar 2014.
4. Ingen andre DPP-4-hemmere får refusjon for nyresviktpopulasjonen. Denne antagelsen begrunnes med at vildagliptin doseres med halv styrke og dermed har ca. halv pris sammenlignet med linagliptin og sitagliptin som er andre aktuelle DPP-4-hemmere til behandling av denne pasientgruppen.
5. Kostnader forbundet blodsuktermåling (ved insulinbehandling) er ikke tatt med.
6. Årskostnaden per legemiddel beregnes basert på antall pasienter, mest solgte pakning, mest vanlige dose og ett års bruk.
7. I scenarioet med forhåndsgodkjent refusjon tar vildagliptin 0,1 % av metformin årlig (gjenværende vekst på 4,9 %), 5 % av insulin sin årlige vekst (gjenværende vekst 0 %). SU og andre DPP-4-hemmere taper henholdsvis 10 og 100 pasienter per år.
8. I scenarioet uten forhåndsgodkjent refusjon vokser metformin, insulin, vildagliptin og andre DPP-4-hemmere alle med 5 % per år. SU forventes å tape 10 pasienter per år.

Tabellen nedenfor viser søkerens beregning av de budsjettmessige konsekvensene ved opptak på refusjonslisten av vildagliptin (Galvus) monoterapi til behandling av pasienter som er kontraindisert for metformin på grunn av nyresvikt.

Tabell 6 Budsjettanalyse for vildagliptin monoterapi til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Kilde: Refusjonssøknad

Med forhåndsgodkjent refusjon							Uten forhåndsgodkjent refusjon						
Antall pasienter	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Antall pasienter	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Metformin	42000	44058	46217	48481	50857	53349	Metformin	42000	44100	46305	48620	51051	53604
SU	350	340	330	320	310	300	SU	350	340	330	320	310	300
Insulin	2250	2250	2250	2250	2250	2250	Insulin	2250	2363	2481	2605	2735	2872
Galvus	270	603	947	1309	1685	2077	Galvus	270	284	298	313	328	345
DPP-IV	1290	1190	1090	990	890	790	DPP-IV	1290	1355	1422	1493	1568	1646
total	46160	48441	50834	53350	55992	58766	total	46160	48441	50836	53351	55992	58766
Kostnader (årlige kostnader * pasienter per år) i 1000 kr							Kostnader (årlige kostnader * pasienter per år) i 1000 kr						
	2013	2014	2015	2016	2017	2018		2013	2014	2015	2016	2017	2018
Metformin	34891	36601	38394	40275	42249	44319	Metformin	34891	36636	38467	40391	42410	44531
SU	138	134	130	126	122	118	SU	138	134	130	126	122	118
Insulin	6564	6564	6564	6564	6564	6564	Insulin	6564	6892	7237	7599	7979	8377
Galvus	665	1486	2333	3225	4151	5117	Galvus	665	698	733	770	809	849
DPP-IV	6128	5653	5178	4703	4228	3753	DPP-IV	6128	6434	6756	7093	7448	7820
total	48386	50437	52599	54893	57314	59871	total	48386	50794	53323	55979	58768	61696
Budsjett virkning (1000 kr) =								0	-322	-652	-977	-1308	-1642
(Kostnader med refusjon) - (kostnader uten refusjon) - (egenandel på 10 %)													

Budsjettberegningen viser at opptak av vildagliptin (Galvus) på refusjonslisten vil kunne føre til en besparelse på om lag 1,6 millioner kroner i det femte året (2018), gitt forutsetningene ovenfor.

Legemiddelverket mener forutsetningene er plausible. Søknaden oppfyller dermed vilkårene i legemiddelforskriften § 14-15 første ledd og Legemiddelverket kan innvilge refusjon.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med vildagliptin som monoterapi oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Dette dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Statens legemiddelverk, 30-08-2013

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

David Mwaura
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. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2012;35(6):1364-79. Epub 2012/04/21.
3. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;76(1):132-8. Epub 2007/01/16.
4. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naive patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(9):955-61. Epub 2007/05/19.
5. Foley JE, Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2009;41(12):905-9. Epub 2009/08/26.
6. Assessment report Galvus, Jalra and Xiliarx. European Medicines Agency; 2011; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000771/WC500129254.pdf.
7. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13(10):947-54.
8. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(9):810-20.
9. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. Epub 1998/09/22.
10. Refusjonsrapport – Galvus (vildagliptin) til behandling av type 2 diabetes mellitus. Statens legemiddelverk; 2009; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/blaaresept_forhaandsgodkjent_refusjon/refusjonsbeslutninger/Documents/2010-2008/Galvus_diabetes2_2009.pdf.