



## Refusjonsrapport – Galvus (vildagliptin) til behandling av type 2 diabetes mellitus

### 1 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:

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.

**Refusjon er søkt med følgende informasjon:**

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus

Refusjonsvilkår: Galvus refunderes kun som peroral kombinasjonsbehandling sammen med:

- Metformin hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maksimal tolererbar dose metformin monoterapi hvor sulfonylurea ikke er anbefalt eller
- 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

**Bakgrunn:**

Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom med høyt blodsukker (hyperglykemi) som skyldes insulinmangel, ofte sammen med nedsatt insulinvirkning (insulinresistens). 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 insulinsekresjonen og/eller følsomhet for insulin. Type 2 diabetes er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. De akutte komplikasjonene ved diabetes er hypoglykemi (for lav konsentrasjon av glukose i blodet) og hyperglykemi. Utviklingen av senkomplikasjoner, som økt risiko for aterosklerotisk hjerte- og karsykdom, er avhengig av hvor lenge man har hatt sykdommen, og hvor godt regulert den har vært.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

Vildagliptin er et blodsukkersenkende legemiddel som er indisert som kombinasjonsbehandling med metformin, sulfonylurea eller glitazoner (tiazolidindion) når tilstrekkelig glykemisk kontroll ikke oppnås med disse medikamentene alene. De kliniske studiene utført på vildagliptin i kombinasjonsbehandling med metformin eller sulfonylurea viser en reduksjon i HbA<sub>1c</sub> som ligger i området 0,58-0,9 ± 0,1-0,5 %. Dette er studier på pasienter som ikke hadde adekvat sykdomskontroll ved behandling med det opprinnelige perorale antidiabetikumet. Studiene tyder også på at vildagliptin er en tilnærmet vektnøytral behandling. Vildagliptin er generelt godt tolerert og de fleste bivirkninger er milde og forbigående. Man har imidlertid ikke omfattende data på langtidsbruk og derfor manglende oversikt over langtidsbivirkninger. Dette gjelder både generelt og særlig for kardiovaskulære utfall og effekter på immunsystemet.

**Resultat:**

Legemiddelverket mener at refusjonssøknaden for vildagliptin bygger på mye solid dokumentasjon og relativt konservative antagelser. Resultatene av de legemiddeløkonomiske analysene er likevel usikre som følge av usikkerhet knyttet til input i analysen og også oppbygningen av modellen. Analysen peker imidlertid i retning av at vildagliptin og pioglitazon vil være likeverdige behandlingsalternativ i denne sammenheng.

Den legemiddeløkonomiske analysen viser at vildagliptin vil være kostnadseffektivt sammenlignet med insulin. Legemiddelverket tror at effekten av insulin kan være underestimert i denne analysen, noe som kan gjøre at kostnadseffektiviteten av vildagliptin er overvurdert. Insulin er generelt ansett som et mer validert alternativ enn vildagliptin, det vil si at man i større grad har erfaring med og kjennskap til denne behandlingen. Som følge av dette vil Legemiddelverket avgrense bruken av vildagliptin til de pasienter som av ulike årsaker ikke bør bruke insulin.

For å oppnå kostnadseffektiv legemiddelbruk av vildagliptin er det en forutsetning at legemiddelet forskrives til riktig pasientgruppe, det vil si de pasientene som er egnet for denne behandlingen. Legemiddelverket mener at dette best sikres ved at oppstart av behandling skjer i samråd med spesialist.

**Vedtak:**

Legemiddelverket vedtar forhåndsgodkjent refusjon med følgende vilkår:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av diabetes mellitus type 2						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		<b>ICPC</b>			<b>ICD</b>	
<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>		<b>Vilkår</b>	<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>	<b>Vilkår</b>
T90	Diabetes ikke-insulinavhengig			E11	Diabetes mellitus type II	
<u>Vilkår:</u>						
i) Refunderes kun som kombinasjonsbehandling med metformin eller sulfonylurea til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sulfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke metformin eller sulfonylurea, og						
ii) Kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på det nåværende tidspunkt.						
iii) Oppstart av behandling skal kun skje i samråd med spesialist i indremedisin, eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.						

## INNHALDSFORTEGNELSE

<b>1</b>	<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUKSJON/BAKGRUNN</b> .....	<b>5</b>
3.1	DIABETES MELLITUS .....	5
3.1.1	<i>Risikofaktorer</i> .....	6
3.1.2	<i>Komplikasjoner</i> .....	6
3.1.3	<i>Utbredelse</i> .....	6
3.1.4	<i>Biomarkører i diabetes og måleparametere for sykdomsutvikling</i> .....	7
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	7
3.2.1	<i>Behandlingsmål</i> .....	7
3.2.2	<i>Livsstilsendringer</i> .....	8
3.2.3	<i>Medikamentell behandling</i> .....	8
<b>4</b>	<b>BEHANDLING MED VILDAGLIPTIN (GALVUS)</b> .....	<b>10</b>
4.1	VILDAGLIPTIN KOMBINERT MED METFORMIN .....	10
4.1.1	<i>vs. placebo kombinert med metformin</i> .....	10
4.1.2	<i>vs. pioglitazon kombinert med metformin</i> .....	11
4.2	VILDAGLIPTIN KOMBINERT MED GLIMEPIRID (SYLFONYLUREA) .....	11
4.2.1	<i>vs. placebo kombinert med glimepirid</i> .....	11
4.3	SIKKERHET OG TOLERABILITET .....	11
4.4	OPPSUMMERT .....	12
<b>5</b>	<b>EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV VILDAGLIPTIN (GALVUS)</b> .....	<b>13</b>
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT .....	13
5.2	PASIENTKJENNETEGN OG RISIKO FOR KOMPLIKASJONER.....	14
5.3	KLINISKE DATA.....	15
5.3.1	<i>HbA<sub>1c</sub> effekt</i> .....	16
5.3.2	<i>Vekt</i> .....	16
5.3.3	<i>Hjertesvikt</i> .....	18
5.3.4	<i>Hypoglykemi</i> .....	18
5.4	MODELLERING AV LIVSKVALITET .....	18
5.5	KOSTNADER.....	21
5.5.1	<i>Legemiddelkostnader</i> .....	21
5.5.2	<i>Kostnader knyttet til behandling og komplikasjoner</i> .....	21
5.6	SAMMENLIGNING AV KOSTNADSSIDEN VED ULIKE BEHANDLINGSALTERNATIVER .....	22
5.7	LEGEMIDDELETS KOSTNADSEFFEKTIVITET .....	22
5.8	SENSITIVITETSANALYSER .....	23
<b>6</b>	<b>DISKUSJON</b> .....	<b>23</b>
6.1	BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER.....	24
<b>7</b>	<b>KONKLUSJON</b> .....	<b>25</b>
<b>8</b>	<b>REFERANSER</b> .....	<b>26</b>

## 2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Novartis Norge AS

Preparat: Galvus

Virkestoff: Vildagliptin

Indikasjon: Vildagliptin er indisert til behandling av diabetes mellitus type 2:  
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.

ATC: A10BH02

Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	19-11-2008
	Saksbehandling startet:	26-11-2008
	Opphold i saksbehandlingen:	55 dager
	Vedtatt fattet:	15-06-2009
	Saksbehandlingstid:	201 dager

## 3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

### 3.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom med høyt blodsukker (hyperglykemi) som skyldes insulinmangel, ofte sammen med nedsatt insulinvirkning (insulinresistens) (3).

Diabetes mellitus kan videre deles inn i flere undergrupper, hvorav de to vanligste er type 1 diabetes og 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 insulinsekresjonen 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 serumnivå. (4)

### 3.1.1 Risikofaktorer

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<sup>1</sup>
- Dyslipidemi<sup>2</sup>

Endring av livsstil er et viktig tiltak for å forebygge utvikling av type 2 diabetes, og også i behandlingen (5).

### 3.1.2 Komplikasjoner

Type 2 diabetes er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. De akutte komplikasjonene ved diabetes er hypoglykemi (for lav konsentrasjon av glukose i blodet) og hyperglykemi. 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 (4).

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 (4). Prognose etter gjennomgått hjerteinfarkt er også dårligere hos personer med diabetes.

Dårlig regulerte diabetikere har også en økt infeksjonstendens (3).

### 3.1.3 Utbredelse

Omtrent 70.000-100.000 personer har påvist type 2 diabetes i Norge og man regner med at omtrent like mange er udiagnostiserte (6). På verdensbasis har ca. 200 millioner mennesker diabetes mellitus, og man regner med at om lag 3,2 millioner mennesker dør hvert år pga. senkomplikasjoner knyttet til sykdommen.

---

<sup>1</sup> Protein (albumin) i urin – et tegn på redusert nyrefunksjon.

<sup>2</sup> Forstyrrelser av sammensetning og/eller nivåer av blodlipider.

Prognoser tyder på at antallet pasienter med diabetes mellitus kan være doblet om 25 år. Verdens Helseorganisasjon (WHO) har definert diabetes mellitus som en av utfordringene for folkehelsen i fremtiden.

### 3.1.4 Biomarkører i diabetes og måleparametere for sykdomsutvikling

#### Blodglukose

Måling av glukosekonsentrasjon i blod er den viktigste biomarkør ved diabetes siden diagnosen knyttes til dokumentasjon av hyperglykemi. Følgende verdier av blodglukose regnes som diagnostiske for diabetes mellitus (4):

**Tabell 1: Diagnostiske blodglukoseverdier**

	Venøst plasma-glukose
Fastende glukose (minst 8 timer siden forrige næringsinntak)	$\geq 7$ mmol/l
og/eller 2 timer etter inntak av 75 g. glukose	$\geq 11,1$ mmol/l
og/eller tilfeldig glukose i kombinasjon med symptomer	$\geq 11,1$ mmol/l

Dersom pasienten ikke har symptomer på diabetes eller det ikke foreligger klinisk mistanke om diabetes, kreves to glukoseverdier over de diagnostiske grenser før diagnosen stilles. Diagnostiske prosedyrer bør ikke utføres når pasienten er akutt syk eller kort tid etter skader eller operasjoner.

#### HbA1c (glykosylert hemoglobin)

Glukose binder irreversibelt til hemoglobin på de røde blodcellene. Gjennomsnittlig levetid for røde blodceller er ca. 120 dager. Det målte nivået av HbA1c vil være direkte proporsjonalt med konsentrasjonen glukose de røde blodcellene har blitt utsatt for, og måling av HbA1c gjenspeiler dermed gjennomsnittlig blodglukosenivå de siste 6-8 ukene.

## 3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

### 3.2.1 Behandlingsmål

I den nylige utgitte nasjonale faglige retningslinje for diabetes, utgitt av Helsedirektoratet, er følgende behandlingsmål angitt (4):

**Tabell 2: Behandlingsmål**

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

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

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

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

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

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

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

### 3.2.2 Livsstilsendringer

Ved type 2 diabetes er endring av levevaner sentralt i behandlingen, og bygger på tre hovedsøyler: Mestring, kosthold og fysisk aktivitet. Det er viktig å endre levevaner med røykeslutt, daglig fysisk aktivitet, kostomlegging og vektreduksjon når det er behov for det. Optimalisering av kosthold og fysisk aktivitet kan:

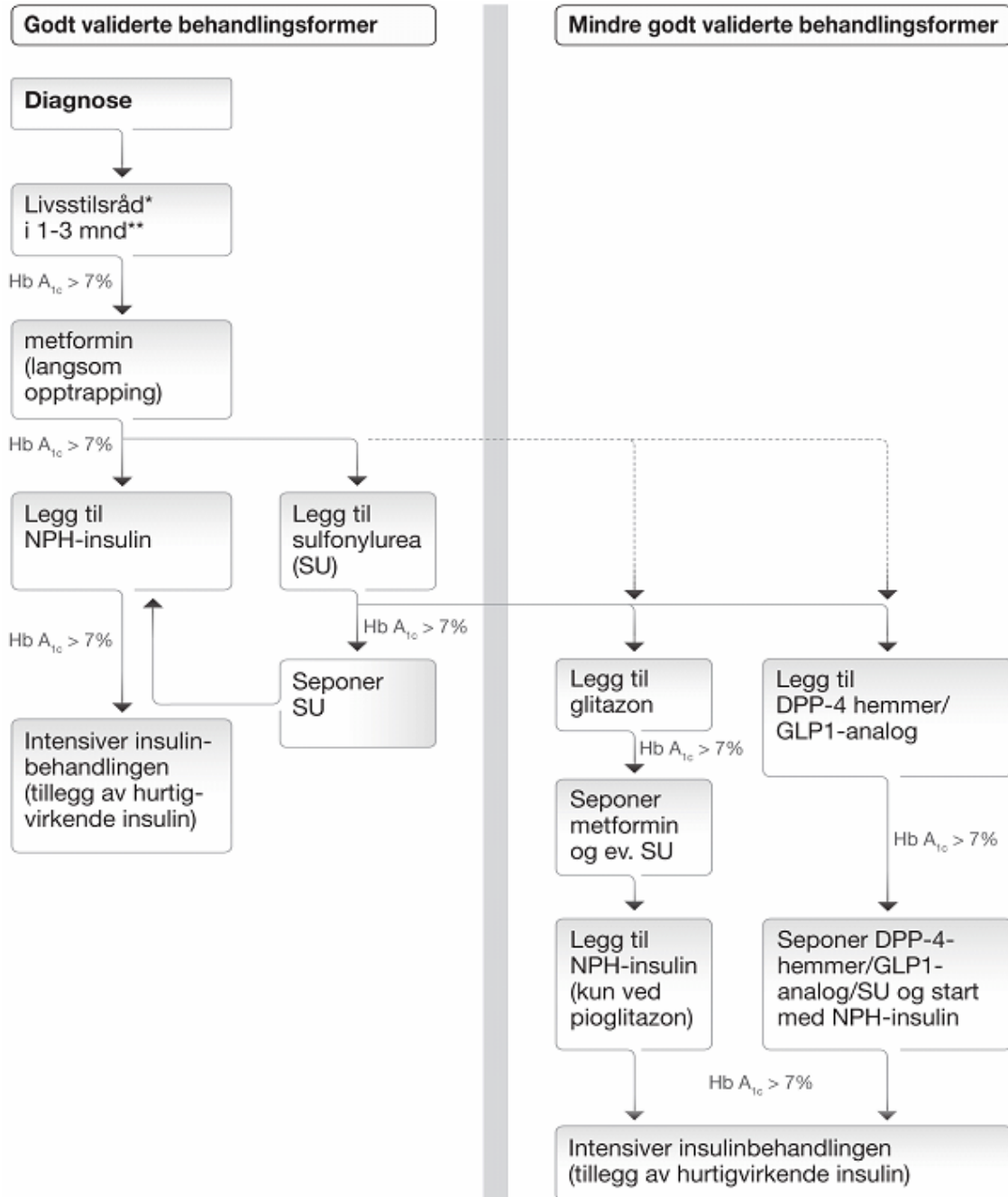
- minske risikoen for utvikling av type 2-diabetes ved nedsatt glukosetoleranse, og bedre den metabolske kontroll hos personer med diabetes
- minske risikoen for utvikling av overvekt og være en del av behandlingen av overvekt
- minske risikoen for hjerte- og karsykdom både hos de som har diabetes og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

### 3.2.3 Medikamentell behandling

For medikamentell behandling av type 2 diabetes er det i den nylig utgitte nasjonal faglig retningslinje utarbeidet en 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: Behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av type 2 diabetes (4)



\*Livsstilsråd er basis for all blodglukosesenkende behandling.

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

Ved oppstart av medikamentell behandling anbefales metformin som førstevalg. Dersom behandlingsmålene ikke nås, anbefales det å legge til insulin eller sulfonylurea. Andre blodglukosesenkende midler kan eventuelt vurderes i stedet for insulin. Det bør da tas hensyn til effekt, bivirkninger, sikkerhet og dokumentert langtidseffekt. Denne anbefalingen har en lavere evidensgrad (grad D) enn anbefalingene for metformin, sulfonylurea og insulin. Helsedirektoratet definerer her evidensgrad D på følgende måte: ”Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra ekspertkomitéer, og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter.” Behandling med nyere perorale antidiabetika angis derfor som mindre validerte behandlingsalternativ i behandlingsalgoritmen. Ved behandling av pasienter med disse er det derfor viktig at behandlende lege kjenner til evt. ny dokumentasjon for disse legemidlene. Dette gjelder både for å være oppdatert på effekt- og sikkerhetsinformasjon, men også for å kunne identifisere pasienter som er/ikke er egnet for denne behandlingen.

#### **4 BEHANDLING MED VILDAGLIPTIN (GALVUS)**

Vildagliptin er en hemmer av enzymet dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) som normalt nedbryter inkretinhormonene glukagonliknende peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotrop polypeptid (GIP). Disse inkretinhormonene forbereder kroppen på næringsinntak ved at bukspyttkjertelen raskt øker insulinproduksjonen og –sekresjonen, og de hemmer samtidig glukagonsekresjonen. Ved å hemme nedbrytningen av disse hormonene gir vildagliptin en økt effekt av dem.

Vildagliptin er indisert som kombinasjonsbehandling med metformin, sulfonylurea eller glitazoner (tizolidindion) når tilstrekkelig glykemisk kontroll ikke oppnås med disse medikamentene alene. I kombinasjon med metformin eller glitazon er anbefalt dosering 50 mg to ganger daglig. For kombinasjon med sulfonylurea er anbefalt dosering 50 mg en gang daglig. Under gis en kort oversikt over publiserte randomiserte dobbeltblindede kliniske studier på vildagliptin i kombinasjonsbehandling med metformin eller SU. Det finnes også studier som ser på vildagliptin i kombinasjonsbehandling med glitazon og insulin, men disse anses ikke å være relevante i forbindelse med denne refusjonssøknaden. De placebokontrollerte kliniske studiene gjengitt under inngikk i søknaden om markedsføringstillatelse. Denne ble innvilget 08-10-2007.

Den kliniske studien på vildagliptin kombinert med metformin sammenlignet med pioglitazon kombinert med metformin benyttes i den legemiddeløkonomiske analysen refusjonssøker har utarbeidet.

##### **4.1 Vildagliptin kombinert med metformin**

###### **4.1.1 vs. placebo kombinert med metformin**

I en 24 ukers studie ble vildagliptin i kombinasjon med metformin sammenlignet med placebo i kombinasjon med metformin (7). Pasientene som ble inkludert i denne studien var pasienter

som ikke var adekvat kontrollert med metformin alene. I dette lå at  $HbA_{1c} = 7,5-11\%$ . Primært effektmål i studien var endring i  $HbA_{1c}$  fra baseline. I gruppen som ble behandlet med vildagliptin 50 mg to ganger daglig kombinert med metformin så man en nedgang på  $-0,9 \pm 0,1\%$ . Sammenlignet med placebo ga vildagliptin en signifikant endring i  $HbA_{1c}$  nivået (differanse =  $-1,1\%$   $p < 0,001$ ). Data på vektendring viste at vildagliptin 50 mg to ganger daglig ga en økning på  $0,2 \pm 0,3$  kg sammenlignet med placebo som ga en reduksjon på  $-1,0 \pm 0,3$  kg.

#### 4.1.2 vs. pioglitazon kombinert med metformin

En 24 ukers non-inferiority studie har sett på vildagliptin i kombinasjon med metformin sammenlignet med pioglitazon i kombinasjon med metformin (8). Pasientene som ble inkludert i denne studien var pasienter som ikke var adekvat kontrollert med metformin alene, i dette lå at  $HbA_{1c} = 7,5-11\%$ . Pasientene ble behandlet med vildagliptin 50 mg to ganger kombinert med metformin, eller pioglitazon 30 mg daglig kombinert med metformin. Primært effektmål i studien var endring i  $HbA_{1c}$  fra baseline. På dette effektmålet så man endring på  $-0,88 \pm 0,5\%$  i vildagliptingruppen og  $-0,98 \pm 0,06\%$  i pioglitazongruppen. Vektendring ble også undersøkt i denne studien, og for begge behandlinger så man en vektøkning fra baseline. For vildagliptin var denne  $0,3 \pm 0,2$  kg, og for pioglitazon  $1,9 \pm 0,2$  kg.

### 4.2 Vildagliptin kombinert med glimepirid (sulfonylurea)

#### 4.2.1 vs. placebo kombinert med glimepirid

En 24 ukers studie så på vildagliptin i kombinasjon med glimepirid sammenlignet med placebo i kombinasjon med glimepirid (9). Pasientpopulasjonen var pasienter som ikke hadde oppnådd adekvat sykdomskontroll med sulfonylurea, i dette lå at  $HbA_{1c} = 7,5-11\%$ . Primært effektmål i studien var endring i  $HbA_{1c}$  fra baseline. Her så man for vildagliptin 50 mg en ganger daglig en endring på  $-0,58 \pm 0,10\%$  og for placebo  $+0,07 \pm 0,09\%$ . Man så her også en forskjell i vektendring i behandlingsgruppene. I gruppen som fikk vildagliptin 50 mg en ganger daglig så man en gjennomsnittlig vektreduksjon på  $-0,1 \pm 0,3$  kg. Til sammenligning så man i placebogruppen gjennomsnittlig reduksjon på  $-0,4 \pm 0,3$  kg.

### 4.3 Sikkerhet og tolerabilitet

Data på sikkerhet og tolerabilitet er hentet fra preparatomtalen til Galvus 50 mg (10).

Kliniske sikkerhetsdata på vildagliptin som kombinasjonsterapi viser at de fleste bivirkningene i studiene var milde og forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom bivirkninger og alder, etnisk tilhørighet, behandlingsvarighet eller daglig dose. Langtidsbivirkninger er imidlertid delvis ukjente på grunn av kort observasjonstid.

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten klinisk følgetilstand, og leverfunksjonen gikk tilbake til normalt nivå etter at behandlingen ble seponert. I data fra kontrollerte monoterapi-

og tilleggsbehandlingsstudier med opptil 24 ukers varighet var forekomsten av forhøyet ALAT eller ASAT  $\geq 3$  x øvre normalgrense henholdsvis 0,2 %, 0,3 % og 0,2 % for vildagliptin 50 mg én gang daglig, vildagliptin 50 mg to ganger daglig og alle komparatorer. Disse økningene i transaminaser var vanligvis asymptomatiske, ikke-progressive av natur og var ikke forbundet med kolestase eller gulsott.

#### Kombinasjonsbehandling med metformin

Det ble ikke rapportert om pasienter som trakk seg på grunn av bivirkninger i kontrollerte kliniske studier med kombinasjonene vildagliptin 100 mg daglig + metformin og placebo + metformin.

I kliniske studier var forekomsten av hypoglykemi vanlig hos pasienter som fikk vildagliptin 100 mg daglig sammen med metformin (1 %) og mindre vanlig hos pasienter som fikk placebo + metformin (0,4 %). Det ble ikke rapportert om alvorlige hypoglykemiske hendelser i vildagliptinarmene.

#### Kombinasjonsbehandling med sulfonylurea

I kontrollerte, kliniske studier med kombinasjonen vildagliptin 50 mg + sulfonylurea var den totale forekomsten av pasienter som trakk seg fra studien på grunn av bivirkninger 0,6 % i gruppen som fikk vildagliptin 50 mg + sulfonylurea vs. 0 % i gruppen som fikk placebo + sulfonylurea.

Forekomsten av hypoglykemi i kliniske studier var 1,2 % når vildagliptin 50 mg én gang daglig ble gitt i tillegg til glimepirid vs. 0,6 % for placebo + glimepirid. Det ble ikke rapportert om alvorlige hypoglykemiske hendelser i vildagliptin gruppene.

#### 4.4 Oppsummert

De kliniske studiene utført på vildagliptin i kombinasjonsbehandling med metformin eller sulfonylurea viser en reduksjon i HbA<sub>1c</sub> som ligger i området 0,58-0,9 ± 0,1-0,5 %. Dette er studier på pasienter som ikke hadde adekvat sykdomskontroll ved behandling med det opprinnelige perorale antidiabetikumet. Studiene tyder også på at vildagliptin er en tilnærmet vektneutrale behandling. Vildagliptin er generelt godt tolerert og de fleste bivirkninger er milde og forbigående. Man har imidlertid ikke omfattende data på langtidsbruk og derfor manglende oversikt over langtidsbivirkninger. Dette gjelder både generelt og særlig for kardiovaskulære utfall og effekter på immunsystemet.

## 5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV VILDAGLIPTIN (GALVUS)

### 5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Søknaden gjelder 3. linjebehandling etter metformin og/eller sulfonylurea(SU), og i hovedanalysen sammenlignes vildagliptin med pioglitazon fordi vildagliptin trolig vil kunne erstatte glitazonbehandling. I tillegg ba Legemiddelverket i et formøte for refusjonssøknaden i juni 2008 om at vildagliptin skulle sammenliknes med insulin. Dette fordi oppstart med vildagliptin vil kunne erstatte/utsette oppstart med insulinbehandling, og fordi refusjonsstatusen til glitazonene var til revurdering på det tidspunktet.

Refusjonssøknaden inneholder derfor følgende legemiddeløkonomiske analyser:

- Metformin + vildagliptin vs. metformin + pioglitazon
- Metformin + vildagliptin vs. metformin + insulin
- SU + vildagliptin vs. SU + sitagliptin

Vildagliptin kombinert med SU sammenlignes mot sitagliptin kombinert med SU i en kostnadsminimeringsanalyse. Søkers argumentasjon for valg av kostnadsminimering er antagelse om at kombinasjonen med SU kun vil stå for en liten del av salget, anslått til 30 %. Legemiddelverket mente at sammenligning mot glitazon ville vært mer relevant blant annet fordi sitagliptin ikke er tilgjengelig på forhåndsgodkjent refusjon. Novartis' tilbakemelding på dette var at det er svært vanskelig på bakgrunn av tilgjengelig informasjon å si noe om relativ effekt av vildagliptin sammenlignet med glitazoner i kombinasjon med SU. I følge Novartis var årsaken til at sitagliptin ble valgt som komparator at det ikke finnes direkte sammenlignende studier for vildagliptin vs. glitazoner eller sitagliptin og at de anså det som mer riktig å gjøre en indirekte sammenligning mot sitagliptin, da virkestoffet tilhører samme legemiddelgruppe som vildagliptin.

Legemiddelverket mener det ikke er riktig å sammenligne med sitagliptin siden dette legemidlet ikke har forhåndsgodkjent refusjon, men er enig med Novartis i at vildagliptin sannsynligvis vil bli mer brukt i kombinasjon med metformin enn med SU. Med bakgrunn i dette har vi derfor valgt å se bort fra sammenligningen med SU, og kun fokusere på kombinasjonen med metformin.

Kombinasjonen vildagliptin + metformin undersøkes i to analyser, henholdsvis mot pioglitazon + metformin og insulin + metformin. Det finnes ingen langtidsstudier av vildagliptin, og i søknaden ekstrapoleres derfor effektdata fra de tilgjengelige kliniske studiene med kortere oppfølgingstid til langtidseffekter på senkomplikasjoner. Dette gjøres ved hjelp av en Markov-modell som er utviklet ved universitetet i Sheffield (ScHARR). På spørsmål fra Legemiddelverket henviser Novartis til flere publikasjoner der ShHARR-modellen er brukt, blant annet en artikkel der man undersøkte kostnadseffektiviteten av

screening for diabetes (11) og en poster fra en konferanse i 2008. I tillegg skal flere publikasjoner være på vei.

Markov-modellen har sykluslengde på ett år og består av fem undermodeller som simulerer utviklingen av koronar hjertesykdom, slag, nefropati, retinopati og neuropati. Hver undermodell estimerer sykdomsprogresjon ved overganger mellom Markov-tilstander. Risiko beregnes på bakgrunn av alder, kjønn, diagnosetidspunkt, røykestatus, HbA1c, systolisk blodtrykk, kolesterol og prevalens av atrieflimmer.

Effekten av vildagliptin sammenlignet med pioglitazon og insulin gjøres om til kvalitetsjusterte leveår ved hjelp av livskvalitetsverdier knyttet til hver helsetilstand. Modellen tar et begrenset samfunnsperspektiv. Det inkluderes kostnader og ressursbruk knyttet til behandling, komplikasjoner og langtidseffekter, men ingen indirekte kostnader. Andre viktige forutsetninger er at pasientene ved modellens start er 58 år. Det antas at ingen blir eldre enn 95 år slik at maksimalt tidsperspektiv blir 37 år. Tilslutt beregnes kostnad per kvalitetsjusterte leveår.

## 5.2 Pasientkjennetegn og risiko for komplikasjoner

Tabellen under viser pasientkarakteristika ved modellens start. Disse er hovedsakelig hentet fra ulike publikasjoner fra UKPDS (12-15). UKPDS er en studie gjort i England på 70-90-tallet der man rekrutterte 5 102 diabetespasienter i alderen 25 og 62 år og fulgte dem mellom 6 og 20 år. Det antas at pasientene har forsøkt, men ikke har tilstrekkelig effekt av metformin og at sylfonylurea ikke er anbefalt. Nærmere bestemt betyr dette at pasientene hopper over sulfonylurea-trinnet i behandlingsanbefalingene fra Helsedirektoratet (4).

**Tabell 3: Baseline karakteristika (12-16)**

	<b>Gjennomsnitt eller andel</b>	<b>Kilde</b>
Alder	58	UKPDS 35
Kjønn (% kvinner)	40 %	UKPDS 35
Røykere (%)	31 %	Nilsson et al.
HDL kolesterol (mg/dl)	43	UKPDS 56
Totalkolesterol (mg/dl)	208	UKPDS 56
SBP (mm Hg)	135	UKPDS 56
HbA1c ved diagnosetidspunkt	8.9 %	UKPDS 61
Tidligere røyker	34 %	Nilsson et al.
Atrieflimmer	1 %	UKPDS 60
Antall år siden diagnose	5.5	SCHARR

Pasientene antas å ha en viss forekomst av ulike komplikasjoner ved modellens start. Disse presenteres i tabellen under. Det oppgis ingen kilder eller begrunnelse for valg av komplikasjoner eller forekomst av disse i søknaden.

**Tabell 4: Baseline forekomst av komplikasjoner**

	Forekomst
Retinopati	16 %
Makulaødem	3 %
Mikroalbuminuri	13 %
Neuropati	1 %
Tidligere hjerteinfarkt	9 %
Tidligere slag	3 %

Legemiddelverket var usikre på i hvilken grad data hentet fra UKPDS er representative for den aktuelle pasientpopulasjonen. På forespørsel utførte Novartis derfor en sammenligning av disse dataene med norske/skandinaviske tall der det var mulig. Legemiddelverket ba også om en sammenligning av UKPDS-data og baselinekarakteristika i studien som sammenligner vildagliptin + metformin mot pioglitazon + metformin (8). Det er fra denne studien Novartis har hentet effekttallene som ble brukt i modellen.

Sammenligningene viste at populasjonen i Norge og Sverige samt populasjonen i den aktuelle studien avviker noe fra modellpopulasjonen med hensyn til alder og HbA<sub>1c</sub> ved diagnose. Legemiddelverket ba også om sensitivitetsanalyser av de viktigste pasientkarakteristika, men dette var ikke mulig. ScHARR gjorde på vegne av Novartis en vurdering av hvilken betydning høyere alder og lavere HbA<sub>1c</sub> ved diagnose ville ha for resultatene. De konkluderte med at endringer i baseline karakteristika ikke vil endre resultatene i noen særlig grad fordi effekten av de to legemidlene (pioglitazon og vildagliptin) er såpass lik.

Også risiko ulike komplikasjoner er hentet fra UKPDS. Legemiddelverket mener generelt at det er nødvendig at både modellpasientpopulasjonen og risikoligninger stemmer overens med aktuell pasientpopulasjon, men innser at selv om data fra UKPDS ikke er helt representative for den norske befolkningen, er det likevel per i dag regnet for å være det beste vi har.

### 5.3 Kliniske data

Kliniske effektdata inkludert i modellen for vildagliptin og pioglitazon er i all hovedsak hentet fra studien som sammenlignet vildagliptin i kombinasjon med metformin, med pioglitazon i kombinasjon med metformin (8). Dosering av legemidlene i modellen stemmer overens med doseringer benyttet i den kliniske studien. Effektdata for insulinbehandling i kombinasjon med metformin er basert på UKPDS.

Viktige parametere i modellen er HbA<sub>1c</sub> effekt, vekt, hjertesvikt og hypoglykemi. Disse vurderes derfor nærmere under.

### 5.3.1 HbA<sub>1c</sub> effekt

Denne parameteren påvirker flere andre utfall i modellen, så som bytte av behandling og koronar hjertesykdom. Data er som nevnt over hentet fra en direkte sammenlignende studie for vildagliptin og pioglitazon, og fra UKPDS for insulin. Sammenligningene med insulin i analysen blir dermed indirekte, noe som er en kilde til usikkerhet. Følgende data benyttes i modellen:

**Tabell 5: Effekt på HbA<sub>1c</sub>**

	Initial HbA <sub>1c</sub> effekt	Langtidseffekt HbA <sub>1c</sub>
Vildagliptin	-0,84 %	0,2 %
Pioglitazon	-0,87 %	0,2 %
Insulin	-0,8 %	0,1 %

I modellen er det benyttet effektdata på vildagliptin og pioglitazon fra intention to treat populasjonen (ITT). Denne vil gi det mest konservative effektestimatet, dvs. forskjellen mellom de to behandlingene blir vanligvis minst i en ITT-analyse. Legemiddelverket er enig med Novartis i at det er rimelig å benytte disse tallene. For insulin er det uklart for Legemiddelverket hvor relevant pasientpopulasjonen inkludert i UKPDS er i denne sammenheng. Studien foregikk i Storbritannia og pasientene ble inkludert i tidsperioden 1977-1991. I tillegg er opplysninger om pasientene og behandlingsregimet deres vanskelig tilgjengelig. Det er derfor knyttet usikkerhet til hvor rimelige antagelsene om insulineffekt er. Den initiale reduksjonen synes å være noe lav sammenlignet med det som er oppgitt i de nye nasjonale faglige retningslinjer (4), hvor det angis at insulin vil kunne senke HbA<sub>1c</sub> inntil 3,5 % avhengig av dose og behandlingsopplegg. Denne parameteren kan derfor i modellen bidra til å underestimere effekten av insulin.

Man antar at pasienter etter oppstart får et initialt fall i HbA<sub>1c</sub>, før nivåene etter 12 måneder gradvis øker. Det antas at denne økningen er større for vildagliptin og pioglitazon enn for insulin. På grunn av muligheten for mer nøyaktig blodsukkerkontroll ved insulinbehandling synes denne antagelsen å være rimelig.

### 5.3.2 Vekt

Det antas at behandling med både vildagliptin, pioglitazon og insulin gjør at pasientene øker i vekt. Det er imidlertid knyttet ulike antagelser om omfanget av vektøkningen til de ulike legemidlene. For pioglitazon og vildagliptin er antagelsene for det første året basert på resultatene fra den sammenlignende studien (2354-studien) (8). Basert på ADOPT (1) og DREAM (2) studiene har man så antatt en økning i vekt det neste halvåret på ca 50 % for pioglitazon. Videre at de neste år av behandlingen gir en økning på 0,5 kg/år. Basert på kliniske studier som viser at vildagliptin er vektnøytral behandling er det antatt ingen endring i vekt for vildagliptin etter den initiale økningen. For insulin er data på vekteendring hentet fra UKPDS. Man antar en initial økning de første to årene, deretter en årlig økning på 0,32 kg. Basert på kliniske studier som viser at vildagliptin er vektnøytral behandling, har Novartis



antatt ingen endring i vekt for vildagliptin utover den initiale økningen. For insulin er data på vekteendring hentet fra UKPDS. Tabellen under oppsummerer de antagelser som er gjort og hvor mye pasientene øker i gjennomsnitt med de ulike behandlingene de første 5 år.

**Tabell 6: Antagelser om vektøkning**

	<b>Første år</b>	<b>Påfølgende år</b>	<b>Kilder</b>
<b>Vildagliptin</b>	0,30	-	2354-studien
<b>Pioglitazon</b>	2,87	0,50	Basert på 2354-studien, ADOPT og DREAM-studien
<b>Insulin</b>	3,5*	0,32	Antagelser basert på UKPDS

\*Vektøkning de to første årene

Sensitivitetsanalyser viser at dersom man antar ingen vektøkning knyttet til vildagliptin eller pioglitazon, er pioglitazon et dominant alternativ. Resultatene for insulin er også følsomme for endringer i antagelsene om vekt. Dette betyr at antagelsene knyttet til vektutvikling er av stor betydning for resultatene

Ideelt sett bør legemidler som sammenlignes undersøkes i samme studie. Verdiene for vektøkning over tid for legemidlene inkludert i analysen stammer imidlertid fra ulike studier og sammenligningene blir dermed indirekte. For både pioglitazon og insulin har man data på vekteendring ved langtidsbruk, dette har man imidlertid ikke for vildagliptin. I kombinasjon med at studiene har ulik varighet og undersøker ulike pasientpopulasjoner, gjør dette at antagelsene om vekt for alle behandlingene er høyst usikre. Legemiddelverket mener imidlertid at ut i fra tilgjengelig data kan det se ut til at antagelsene som er gjort er rimelige.

Det antas at vektøkningen forbundet med bruken av et legemiddel vil gå helt tilbake når pasienten begynner på et annet legemiddel. På den ene siden kan dette virke som en rimelig antagelse. For eksempel skyldes vektøkningen som følge av pioglitazon delvis ødemer, og det virker rimelig å anta at disse vil gå tilbake når behandlingen opphører. På den andre siden er Legemiddelverket klar over at ikke all vektøkningen som følge av pioglitazon skyldes væskeansamlinger og at man kan tenke seg at vektøkningen ikke fullstendig vil gå tilbake når behandlingen avsluttes. Dette ville tale til fordel for tilnærmet vektneutrale vildagliptin.

Legemiddelverket tror at sannheten sannsynligvis ligger et sted mellom de to, det vil si at en del av vektøkningen vil gå tilbake, mens resten vedvarer. Samtidig virker det urimelig å anta at forskjellene i vekt vil vedvare livet ut, og man kan kanskje tenke seg at vektkurvene for de alternative behandlingene vil nærme seg hverandre over tid. Like viktig som antagelser om vektutviklingen i seg selv, er imidlertid hvilke antagelser Novartis har gjort om konsekvenser av vekteendringen. Vekteendringer medfører i analysen ingen endring i risiko for komplikasjoner, men er assosiert med endring i livskvalitet. Dette diskuteres nærmere i avsnittet om livskvalitet.

### 5.3.3 Hjertesvikt

Ved inkludering av hjertesvikt i modellen skilles det mellom progressiv (kronisk) hjertesvikt og hjertesvikt som følge av behandling med glitazoner, som man mener er reversible. På grunn av at hjertesvikt er en kontraindikasjon for behandling med glitazoner antar man prevalens ved start lik null. Insidensrate for progressiv hjertesvikt videre i modellen er hentet fra UKPDS. For å finne insidensen for glitazonindusert hjertesvikt har ScHARR utført en metaanalyse på relativ risiko for hjertesvikt ved glitazonbehandling sammenlignet med andre perorale antidiabetika. Denne analysen viser at relativ risiko for glitazonindusert hjertesvikt er på 1,49 (1,27-1,76). For vildagliptin har man på grunn av sparsomt datagrunnlag og få hendelser i dette, antatt en relativ risiko på 1,0. Disse relative risikoer appliseres så på UKPDS-ratene.

Legemiddelverket mener det vil være en betydelig usikkerhet knyttet til antagelsen om relativ risiko for vildagliptin grunnet mangelen på langtidsdata. Før man har et betydelig omfang av langtidsdata på behandling med vildagliptin er det vanskelig å si med sikkerhet hvilke følger dette har for kardiovaskulære utfall.

### 5.3.4 Hypoglykemi

Verken vildagliptin eller pioglitazon antas å kunne årsake hypoglykemier. Dette er basert på den sammenlignende studien omtalt tidligere. For insulinbehandling er hypoglykemi et kjent problem, og i modellen er forekomst på 2,3 % hentet fra UKPDS. Det er imidlertid ikke oppgitt hvilken dose insulin pasientene fikk, eller alvorlighetsgrad/type hypoglykemier det er snakk om. Dette er vesentlig, da vi vet at hypoglykemier kan være alt fra symptomfrie til alvorlige og livstruende tilstander. I modellen gir hypoglykemier ekstra kostnader, men ingen endring i livskvalitet, noe Legemiddelverket mener at sannsynligvis kan anses som en konservativ antagelse. Sensitivitetsanalyser viser at 25 % endring i kostnad/forekomst av hypoglykemi har liten betydning for resultatet når vildagliptin sammenlignes med insulin.

## 5.4 Modellering av livskvalitet

Tabellen på neste side er hentet fra refusjonssøknaden og viser tap i helsenytte som følge av tilstander og komplikasjoner som kan oppstå i modellen. Disse verdiene er hentet fra ulike kilder, nærmere spesifisert i tabellen.

**Tabell 7: Livskvalitetsverdier**

	<b>Gjennomsnitt (SE)</b>	<b>Kilde</b>	<b>Fordeling</b>
Diabetes uten komplikasjoner	0.785 (0.0530)	UKPDS 62	Normal
Fratrekk for komplikasjoner			
CHD	-0.055 (0.0064)	UKPDS 62	Normal
CHF	-0.108 (0.0309)	UKPDS 62	Normal
Slag	-0.164 (0.0298)	UKPDS 62	Normal
Mikroalbuminuri	-0.011 (0.009)	Coffey & Associates	Normal
Makroalbuminuri	-0.011 (0.009)	Coffey & Associates	Normal
Dialyse	-0.078 (0.026)	Coffey & Associates	Normal
Post nyretransplantasjon	-0.052 (-0.0572, 0.047)	Mount Hood 4 Conference data	Triangulær±10%
Neuropati	-0.065 (0.008)	Coffey & Associates	Normal
Amputasjon	-0.280 (0.0559)	UKPDS 62	Normal
Proliferativ retinopati	-0.020 (-0.022, -0.018)	Mount Hood 4 Conference data	Triangulær±10%
Makulaødem	-0.020 (-0.022, -0.018)	Mount Hood 4 Conference data	Triangulær±10%
Alvorlig synstap	-0.080 (-0.088, -0.072)	Mount Hood 4 Conference data	Triangulær±10%
Vekt (per kilo)	-0.0023 (0.0011)	Novartis	Normal

I UKPDS 62 (17) undersøkte man virkning på livskvalitet av ulike komplikasjoner som følge av diabetes type 2 hos 3 667 pasienter i England. Livskvalitet ble målt ved hjelp av VAS og EQ-5D. Nytteverdier ble analysert på flere forskjellige måter, for eksempel er det gjort flere typer regresjonsanalyser, analyser der første og påfølgende år presenteres hver for seg og analyser der de slås sammen. Verdiene som er brukt i søknaden er målt ved EQ-5D, og er marginale effekter beregnet ved hjelp av tobit regresjon.

Coffey og medarbeidere studerte 2 048 pasienter med diabetes type 1 og type 2 (18). De samlet demografiske data, data om sykdommens varighet og diabetestype samt komplikasjoner. Pasientene fylte ut et QWB-SA spørreskjema om livskvalitet (Self-Administered Quality of Well Being index). Dataene ble deretter analysert ved hjelp av regresjon.

For noen komplikasjoner er det brukt livskvalitetsdata fra en konferanse der man sammenlignet ulike simuleringsmodeller for diabetes. Det er publisert en rapport fra konferansen (19), men denne oppgir verken selve livskvalitetsverdiene eller hvor verdiene er hentet fra. Det er derfor ikke klart for Legemiddelverket hvordan man er kommet frem til disse verdiene, hvilke metoder som er brukt, pasientpopulasjon etc.

Novartis antar en liten reduksjon i livskvalitet for hver kilo vektøkning. Basert på en gjennomgang av litteraturen på området antar Novartis en endring i nytte på -0,0023 pr kilo (95 % KI -0,0046 til -0,0001).

Felles for studiene som er brukt er at det er brukt regresjon for å finne sammenhengen mellom ulike komplikasjoner som følge av diabetes og nedsatt livskvalitet. Etter hvert som komplikasjonene oppstår i modellen, trekkes koeffisientene fra de ulike studiene fra nytteverdien for diabetes uten komplikasjoner, hentet fra UKPDS 62.

Livskvalitetsverdiene som brukes i modellen fremstår som en blanding av verdier fra flere studier, utført på ulike pasientpopulasjoner og med ulike instrumenter. Det gis ingen beskrivelse av hvordan Novartis kom over studiene, for eksempel om det er gjort systematiske litteratursøk. Det diskuteres heller ikke i hvilken grad verdiene fra de ulike studiene er sammenlignbare, for eksempel om pasientpopulasjonene i studiene stemmer overens med pasientpopulasjonen i refusjonssøknaden. Novartis begrunner valg av verdier med at de er mye brukt i andre modeller, men det henvises ikke til andre eksempler på dette. Samlet sett gjør dette at det er stor usikkerhet omkring nyttetallene. På spørsmål fra Legemiddelverket svarer Novartis blant annet følgende:

*“... We have not done any comparisons although given the different populations and methods, some differences in utility values might be expected. However, the differences between treatments in the QALY loss’ relating to living with co-morbidities are very small – most of the QALY effect is due to mortality and weight, so small differences in utility values are unlikely to be important for this particular evaluation.”*

I utgangspunktet var det heller ikke gjort sensitivitetsanalyser av nyttetapet knyttet til de ulike komplikasjonene. Legemiddelverket etterspurte sensitivitetsanalyser, og da nyttetapet ble variert mellom nedre og øvre grense for 95 % konfidensintervall, hadde dette relativt liten betydning for resultatene av pioglitazon-sammenligningen, men noe større effekt for sammenligningen med insulin. Det er imidlertid fortsatt uklart for Legemiddelverket hvilke verdier som ble brukt i sensitivitetsanalysene og det oppgis heller ingen begrunnelse for valg av verdier. Novartis hevder at nytte i dette tilfellet sannsynligvis ikke er spesielt viktig siden effektforskjellene er såpass små.

Gjennomgangen over har imidlertid vist at det relativt sett er større forskjeller knyttet til vektendring enn til flere av de andre effektmålene. Det antas at endring i vekt har effekt på livskvalitet. Novartis har fått utført en egen gjennomgang av litteraturen og analyse av livskvalitet og vektendring i forbindelse med refusjonssøknaden. Alle studiene i gjennomgangen viser en positiv effekt av vektta på livskvalitet. Det gjøres imidlertid ingen vurdering av i hvilken grad studiene kan sammenlignes med hensyn til pasientpopulasjon, metode etc. Litteraturen viser til mange usikkerhetsmomenter ved denne typen studier. I tillegg til hvilken metode som brukes, kan verdsettingen av vektendringer variere med utgangsvekt/BMI, etter som det er snakk om vektøkning eller vektreduksjon og små eller store vektendringer. Novartis’ antagelse ser likevel ut til å være forsiktig, og enveis sensitivitetsanalyser viser at 25 % endring i nyttetap per kilo vektøkning har liten betydning for resultatet. Legemiddelverket vil derfor ikke diskutere dette nærmere.

Alt i alt mener Legemiddelverket at modelleringen av livskvalitet er lite tilfredsstillende utført. Legemiddelverket mener dessuten at livskvalitetsverdiene relativt sett kan være

potensielt viktige selv om effektforskjellene er små, og at selv om hver og en av parametrene ikke slår ut i enveis sensitivitetsanalyser, kan de samlet sett slå avgjørende ut.

## 5.5 Kostnader

Analysen er gjort ut fra begrenset samfunnsperspektiv og inkluderer direkte kostnader knyttet til behandling og oppfølging samt komplikasjoner av diabetes. Indirekte kostnader er ikke inkludert i analysen.

### 5.5.1 Legemiddelkostnader

Novartis oppgir i søknaden at de senker prisen på vildagliptin gitt at det innvilges refusjon, og analysene er gjort med den nye prisen. De øvrige legemiddelprisene benyttet i søknaden er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase og oppgis eksklusive merverdiavgift.

**Tabell 8: Legemiddelkostnader**

Legemiddel	Dose per dag	Kostnad per dag (NOK)
Vildagliptin	50 mg x 2	11,34
Pioglitazon	30 mg	11,35
Metformin	500 mg x 4	2,12
Insulin	70 IE	12,86
Insulin	60 IE	11,02

For insulin kommer i tillegg kostnader til blodsukkerkontroll. Dette ble beregnet av Novartis til å utgjøre til 2,29 kr per dag, men i dialog med Legemiddelverket ble dette endret til 3,35 kr per dag.

### 5.5.2 Kostnader knyttet til behandling og komplikasjoner

For å anslå ressursbruk knyttet til ulike komplikasjoner er det for en stor grad benyttet ekspertuttalelser fra norske klinikere. For enhetskostnader er det benyttet norske takster, for eksempel er DRG-takster og Normaltariffen for privat spesialistpraksis benyttet. Det legges til grunn at kostnadene har en triangulær fordeling.

Generelt er det gjort et grundig arbeid for å innhente informasjon om ressursbruk og kostnader til refusjonssøknaden. Legemiddelverket stilte likevel spørsmål ved valg av insulindose. Dette ble gjort på bakgrunn av uttalelser fra klinisk ekspertise på møter i forbindelse med en nylig gjennomgang av refusjonsstatus for glitazonene. Ekspertene uttalte at relevant insulindosering for disse pasientene vil være 40-60 IE per døgn. Novartis tok dette til etterretning og valgte, etter å ha gjort en egen gjennomgang av litteraturen, å sette ned dosen fra 70 til 60 IE.

## 5.6 Sammenligning av kostnadssiden ved ulike behandlingsalternativer

Tabellen under viser kostnader per pasient fordelt på ulike komponenter. Tabellen er en sammenstilling av kostnadene i refusjonssøknaden. Modellen estimerer at behandling med vildagliptin totalt sett i et livstidsperspektiv er 100 kr dyrere enn behandling med pioglitazon og 2 684 kr billigere enn behandling med insulin. Tabellen viser tall fra den opprinnelige analysen, det vil si før insulindosen ble justert ned til 60 IE.

### Tabell 9: Kostnader per pasient (diskontert)

Denne tabellen er unntatt offentlighet

## 5.7 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Tabellene nedenfor presenterer resultatene fra hovedanalysene. Novartis beregner en liten økning i kostnader og QALY ved å behandle med vildagliptin fremfor pioglitazon i kombinasjon med metformin. Dette gir en merkostnad per QALY på i underkant av 4000 kr, noe som må betraktes som kostnadseffektivt. I sammenligningen med insulin beregnes en kostnadsbesparelse i tillegg til en liten økning i QALY ved å behandle med vildagliptin, som dermed er å regne for dominant.

### Tabell 10: Resultater vildagliptin versus pioglitazon

	Vildagliptin	Pioglitazon	Differanse
Kostnad per pasient	232 960	232 862	98
QALY per pasient	8.9532	8.9275	0.0257
Merkostnad / QALY			3 832

### Tabell 11: Resultater vildagliptin versus insulin

	Vildagliptin	Insulin	Differanse
Kostnad per pasient	232 960	235 645	-2 685
QALY per pasient	8.9532	8.9275	0.0081
Merkostnad / QALY			Dominant

Underveis i saksgangen ble insulindosen endret fra 70 til 60 IE per døgn. Dette førte til at vildagliptin ble dominant i sammenligningen med pioglitazon, og i sammenligningen med insulin endret konklusjonen seg fra at vildagliptin var dominant, til en kostnad per QALY på 15 511. Gitt forutsetningene, inkludert ny refusjonspris, er vildagliptin, i følge Novartis, likevel fortsatt å regne som kostnadseffektiv behandling.

## 5.8 Sensitivitetsanalyser

Enveis sensitivitetsanalysene som ble utført er i stor grad kommentert tidligere under de respektive avsnittene. I den opprinnelige søknaden var det i tillegg utført en probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) for sammenligningen med pioglitazon. Som følge av at Legemiddelverket ikke er enig i alle forutsetningene som ligger til grunn for Novartis' PSA, er denne av begrenset verdi, og vi velger derfor å ikke kommentere denne nærmere.

## 6 DISKUSJON

Legemiddelverket mener at refusjonssøknaden for vildagliptin bygger på mye solid dokumentasjon og relativt konservative antagelser. Resultatene av de legemiddeløkonomiske analysene er likevel usikre som følge av usikkerhet knyttet til input i analysen og også oppbygningen av modellen.

Legemiddelverket oppfatter modellen som stor, komplisert og lite transparent. At den er stor og komplisert skyldes nok at diabetes er en komplisert sykdom. Det vil ikke alltid være mulig for Legemiddelverket å fullt ut forstå alle detaljer i slike modeller, men i tilfeller med kompliserte modeller blir transparens for de sentrale variablene og sammenhenger desto viktigere. Vi har ikke hatt tilgang til selve modellen og det finnes heller ingen brukermanual tilgjengelig. Det er modellmakerne som har kjørt modellen på vegne av Novartis, og den helseøkonomiske rapporten er sammenstilt av Novartis fra en teknisk rapport og resultatoversikt. Heller ikke denne rapporten kunne Legemiddelverket få tilgang til. Novartis har likevel bistått Legemiddelverket på en god måte ved å tydeliggjøre og fokusere på de parameterne som er av størst betydning.

Det er ikke mulig å konkludere med sikkerhet med hensyn til vildagliptins effekt og kostnadseffektivitet sammenlignet med alternative behandlinger, det vil alltid være usikkerhet knyttet til den type vurderinger. Samlet sett mener Legemiddelverket at dokumentasjonen tyder på at vildagliptin har blodsukkersenkende effekt i behandlingen av type 2 diabetes og er generelt godt tolerert. Studier tyder også på at vildagliptin er tilnærmet vektnøytral. Man har imidlertid ikke studier på harde endepunkter eller langtidsbruk, og følgelig også manglende oversikt over langtidsbivirkninger. Novartis' legemiddeløkonomiske analyse peker i retning av at vildagliptin og pioglitazon vil være likeverdige behandlingsalternativ i denne sammenheng. Dette er argument for at vildagliptin bør ha lignende refusjonsstatus som glitazonene, og også de nasjonale faglige retningslinjene for behandling av diabetes anbefaler glitazoner og vildagliptin (gliptiner) på lik linje.

Den legemiddeløkonomiske analysen viser at vildagliptin vil være kostnadseffektivt sammenlignet med insulin. Som beskrevet tidligere tror Legemiddelverket at effekten av insulin kan være underestimert i denne analysen, noe som kan gjøre at kostnadseffektiviteten av vildagliptin er overvurdert. Insulin er generelt ansett som et mer validert alternativ enn vildagliptin, det vil si at man i større grad har erfaring med og kjennskap til denne behandlingen. Som følge av dette vil Legemiddelverket avgrense bruken av vildagliptin til de pasienter som av ulike årsaker ikke bør bruke insulin. Eksempel på årsaker kan være yrke eller livssituasjon som ikke er godt forenlig med insulinbehandling, hypoglykemi, sprøyteskrek, eller ved dårlig syn.

For å oppnå kostnadseffektiv legemiddelbruk av vildagliptin er det en forutsetning at legemiddelet forskrives til riktig pasientgruppe, det vil si de pasientene som er egnet for denne behandlingen. Legemiddelverket mener at dette best sikres ved at oppstart av behandling skjer i samråd med spesialist.

### 6.1 Budsjettmessige konsekvenser

Novartis estimerer budsjettkonsekvenser for Galvus (vildagliptin) og Eucreas (vildagliptin + metformin) i samme analyse. Refusjonsvedtak for Eucreas blir gitt i eget brev, vårt saksnummer 08/17786. Det antas at vildagliptin vil erstatte glitazoner. Til grunn for budsjettberegningene ligger en beregnet årskostnad for behandling med vildagliptin og glitazoner, og tall for forekomst av diabetes i Europa fra det internasjonale diabetesforbundet (IDF). Det henvises til data fra Reseptregisteret som viser at omtrent 10 000 pasienter brukte glitazoner i kombinasjon med metformin eller sulfonylurea i 2007. Videre antas det at 5 000 vil bruke vildagliptin i 2013. Fordi gjennomsnittsprisen på vildagliptin er på nivå eller litt lavere enn for glitazonene, mener Novartis at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for vildagliptin vil føre til en innsparing for legemiddelbudsjettet.

Legemiddelverket mener at beregningene virker rimelige, men vil understreke at de er usikre for eksempel med hensyn til utvikling i pasientpopulasjonen og eventuelle fremtidige endringer i behandlingsmønster. Beregningene betinger dessuten at vilkårene som er satt for refusjon blir nøye fulgt. Gruppen av pasienter med diabetes type 2 er stor, og ved forskrivning utenfor vilkårene, for eksempel ved at vildagliptin forskrives til pasienter tidligere i behandlingsforløpet enn tiltenkt, vil dette raskt kunne få store budsjettmessige konsekvenser. Legemiddelverket ønsker å følge salgsutviklingen, og ber derfor om at Novartis sender inn informasjon om salgstall og forbruksmønster for vildagliptin etter to år med refusjon, nærmere bestemt juli 2011.



## 7 KONKLUSJON

Legemiddelverket vedtar forhåndsgodkjent refusjon med følgende vilkår:

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av diabetes mellitus type 2

Refusjonskoder:

		ICPC			ICD		
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst		Vilkår
T90	Diabetes ikke-insulinavhengig			E11	Diabetes mellitus type II		

Vilkår:

- i) Refunderes kun som kombinasjonsbehandling med metformin eller sulfonylurea til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sulfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke metformin eller sulfonylurea, og
- ii) Kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på det nåværende tidspunkt.
- iii) Oppstart av behandling skal kun skje i samråd med spesialist i indremedisin, eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.

Statens legemiddelverk, 15-06-2009

Kristin Svanqvist (e.f)  
seksjonssjef

Berte Hedding  
forsker

Janicke Nevjar  
forsker

## 8 REFERANSER

1. Kahn S.E. HSM, Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Kravitz B.G., Lachin J.M., O'Neill M.C., Zinman B., Viberti G. for the ADOPT Study Group. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *The new england journal of medicine*. 2006;355(23):2427-43.
2. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;368(9541):1096-105.
3. Norsk Legemiddelhåndbok for Helsepersonell. In: Vilberg A, editor.: Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok; 2007.
4. Nasjonale faglige retningslinjer Diabetes - Forebygging, diagnostikk og behandling. Helsedirektoratet; 2009.
5. NSAMs handlingsprogram for diabetes. Norsk Selskap for Allmenntmedisin; 2005.
6. Helse-og\_omsorgsdepartementet. Nasjonal strategi for diabetesområdet 2006-2010. 2006.
7. Bosi E. CRP, Collober C., Rochotte E., Garber A.J. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes care*. 2007;30(4):890-5.
8. Bolli G. DF, Rochotte E., Cohen S.E. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;10(1):82-90.
9. Garber A.J. FJE, Banerji M.A., Ebeling P., Gudbjörnsdottir S., Camisasca R.P., Couturier A., Baron M.A. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;10:1047-56.
10. Legemiddelverket. Preparatomtale Galvus 50 mg. 2008.
11. Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2007 May;11(17):iii-iv, ix-xi, 1-125.
12. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes?: U.K. prospective diabetes study 61. *Diabetes Care*. 2002 Aug;25(8):1410-7.
13. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1776-81.
14. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*. 2001 Dec;101(6):671-9.
15. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
16. Nilsson PM, Gudbjörnsdottir S, Eliasson B, Cederholm J. Smoking is associated with increased HbA1c values and microalbuminuria in patients with diabetes--data from the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes Metab*. 2004 Jun;30(3):261-8.
17. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. 2002 Jul-Aug;22(4):340-9.

18. Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, et al. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Dec;25(12):2238-43.
19. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1638-46.