

## Refusjonsrapport

Sitagliptin (Januvia 100 mg og Janumet) til behandling av diabetes mellitus type 2.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

08-08-13

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](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

### Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for Januvia (sitagliptin) 100 mg etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

### Medisinsk godkjent indikasjon:

Behandling av diabetes mellitus type 2 hos voksne for å bedre glykemisk kontroll.

- Som monoterapi hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse.
- Som oral kombinasjonsbehandling:  
Med metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.  
Med sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse.  
Med PPAR $\gamma$ -agonist (f.eks. tiazolidindion) når bruk av PPAR $\gamma$ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPAR $\gamma$ -agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- Som oral trippelbehandling:  
I kombinasjon med sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.  
I kombinasjon med PPAR $\gamma$ -agonist og metformin når bruk av PPAR $\gamma$ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- Januvia er også indisert i tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

### Bakgrunn:

Det er søkt forhåndsgodkjent refusjon for Januvia 100 mg og Janumet 50/850 mg / 50/1000 mg i tillegg til insulin.

Det er også søkt refusjon for 50mg og 25mg. 50mg er dosering for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, mens 25mg er dosering for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom.

Denne rapporten, refusjonsvurderingen og refusjonsvedtak (doc. Nr.12/07838-18) gjelder Januvia 100 mg i tillegg til insulin og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Det vil si trippel terapi med metformin, Januvia 100 mg og insulin. Legemiddelverket har vurdert sitagliptin +metformin 50/850 mg og 50/1000 mg (Janumet) parallelt med vurderingen av Januvia, og vurderingene i denne rapporten gjelder både Januvia 100 mg og Janumet (begge styrker).

Svar på søknad om refusjon for Januvia 25 mg og 50 mg besvares separat.

Søker har levert kost-nytte analyser der Januvia 100 mg sammenlignes med både ingen behandling utover grunnbehandling (metformin+ langtidsvirkende insulin) samt hurtigvirkende insulin i tillegg til grunnbehandling.

#### Resultat:

Vilkåret om alvorlighet av sykdommen og dokumentert nytte av behandlingen er oppfylt. Det er godt dokumentert at manglende sykdomskontroll av diabetes type 2 fører til tap av helse, dårligere livskvalitet og for tidlig død. Sitagliptin 100 mg har dokumentert likeverdig effekt som behandling med dagens standardbehandling for denne pasientpopulasjonen, og representerer i tillegg et alternativ som er vektnøytralt.

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

MSD har sendt inn to helseøkonomiske analyser. Begge analysene viser at kostnad pr QALY er lavere enn det som normalt anses som kostnadseffektivt. Legemiddelverket mener derfor at det er sannsynlighetsovervekt for at overnevnt behandling med Januvia 100 mg kostnadseffektivt.

Januvia 100 mg i kombinasjon med metformin insulin oppfyller derfor de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon.

Det er beregnet at det i 2017 vil være rundt 15 000 type 2 diabetikere som står på behandling med insulin og er utilfredsstillende regulert. Hvis 15000 pasienter rent teoretisk får tilleggsbehandling med Januvia 100 mg, representerer dette en øvre grense for tilleggskostnader for Folketrygden på 55 mill. kr. Usikkerheten ved forutsetningene er vesentlige, men vi tror ikke at merkostnaden for Folketrygden blir tilnærmalesvis så høy som dette. Vårt anslag for merkostnader for Folketrygden er 9,6 mill. kr, på usikkert grunnlag, og merutgiftene til refusjon for denne indikasjonen om fem år er dermed høyere enn bagatellgrensen på fem millioner kroner. Dette ut fra vår vurdering av relevant pasientpopulasjon, markedsandel og fortrenningsandel for komparator.

#### Vedtak:

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med sitagliptin 100 mg som tillegg til insulin og metformin oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon, for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin i tillegg til insulin.

Legemiddelverket anslår at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett er 9,6 mill. kr om fem år, og dermed over bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 5 etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Den foreliggende søknaden om refusjon for sitagliptin 100 mg (Januvia) oppfyller dermed ikke vilkårene i legemiddelforskriften § 14-15 første ledd og kan dermed ikke innvilges. Søknaden vil bli behandlet etter § 14-31 og Legemiddelverkets utredning oversendes Helse- og omsorgsdepartementet jf. § 14-32.

**INNHOLDSFORTEGNELSE**

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>7</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>8</b>
1.1 UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM: DIABETES MELLITUS TYPE 2 (T2DM)[1] .....	8
1.2 BEHANDLING[1] .....	9
1.2.1 <i>Behandling med sitagliptin(Januvia)[3]</i> .....	10
1.2.2 <i>Behandling med insulin</i> .....	12
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR VIRKESTOFF (PREPARAT)</b> .....	<b>12</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	12
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON .....	14
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i> .....	14
<b>3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV VIRKESTOFF (PREPARAT)</b> .....	<b>14</b>
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	14
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	15
3.1.2 <i>Pasientpopulasjon</i> .....	15
3.1.3 <i>Intervensjon</i> .....	15
3.1.4 <i>Komparator</i> .....	15
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt</i> .....	16
3.1.6 <i>Kostnader</i> .....	16
3.2 RESULTATER .....	16
3.2.1 <i>Effekt/helsenytt/QALYs</i> .....	16
3.2.2 <i>Kostnader</i> .....	17
3.2.3 <i>Kostnadseffektivitet</i> .....	17
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	18
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	19
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i> .....	19
3.4.2 <i>Modellstruktur</i> .....	19
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i> .....	20
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i> .....	20
3.4.5 <i>Resultater av analysen</i> .....	20
3.5 OPPSUMMERING .....	20
<b>4 DISKUSJON</b> .....	<b>20</b>
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HENHOLD TIL LEGEMIDDELFORSKRIFTEN .....	20
4.1.1 <i>Vilkår</i> .....	21
<b>5 BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....	<b>22</b>
<b>6 KONKLUSJON</b> .....	<b>25</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>26</b>
<b>APPENDIKS</b> .....	<b>26</b>

**SØKNADSLOGG**

Refusjonssøker:	MSD (Norge) AS	
Preparat:	Januvia 100mg	
Virkestoff:	Sitagliptin	
Indikasjon (det søkes refusjon for):	I tillegg til insulin og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.	
ATC-nr:	A10BH01	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	09-07-2012
	Saksbehandling startet:	16-07-2012
	Opphold i saksbehandlingen:	254 dager
	Vedtak fattet:	08-08-2013
	Innstilling sendt til departementet:	08-08-2013
	Saksbehandlingstid:	134 dager

## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Diabetes mellitus type 2 (T2DM)[1]

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

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

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

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

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

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

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

Type 2 diabetes er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. De akutte komplikasjonene ved diabetes er 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.

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

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

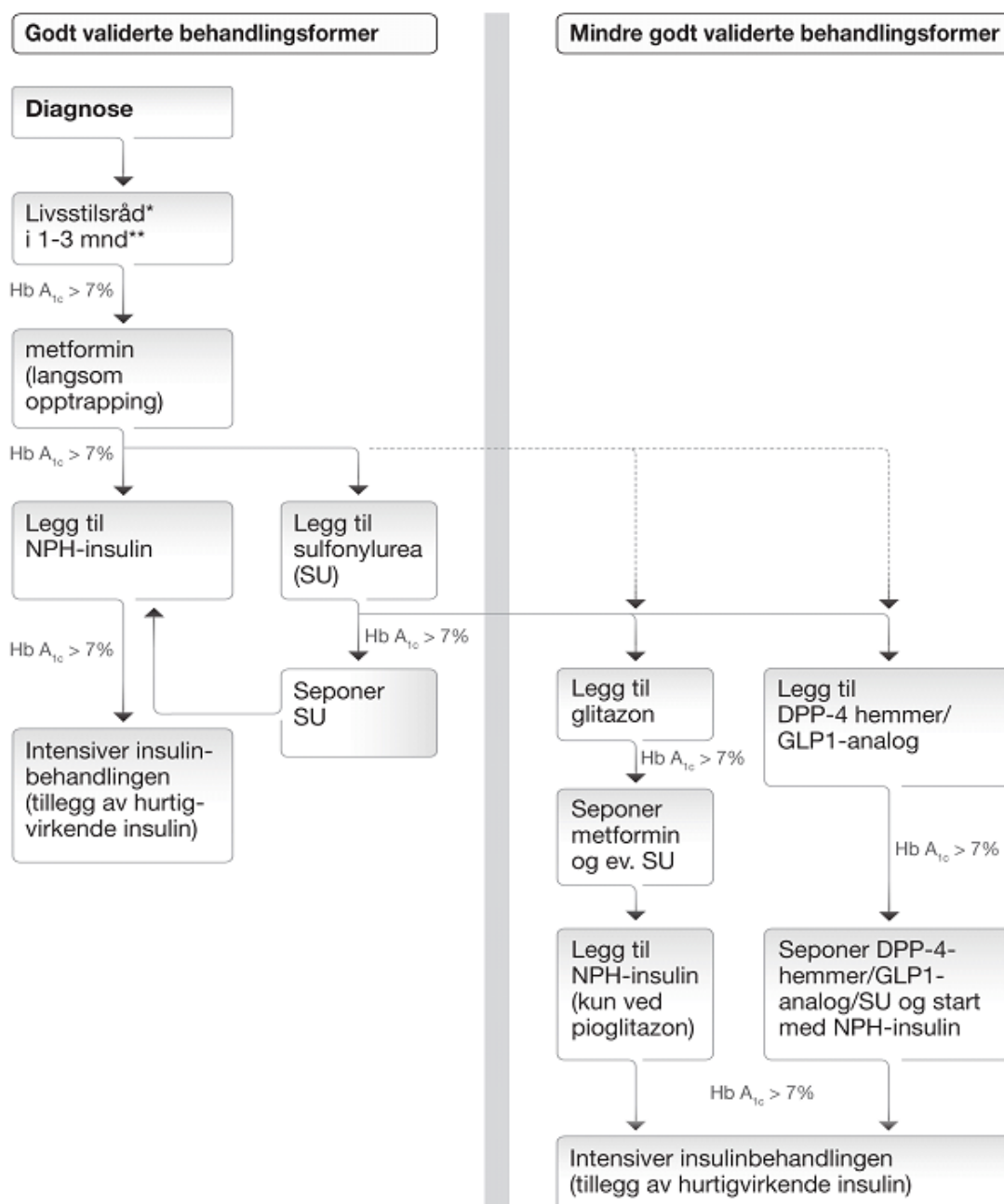
## 1.2 Behandling[1]

Ved diabetes type 2 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

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

Figur 1



\*Livsstilsråd er basis for all blodglukosesenkende behandling.

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

### 1.2.1 Behandling med sitagliptin(Januvia)[3]

Januvia tilhører en klasse orale antihyperglykemiske midler som kalles dipeptidylpeptidase 4-hemmere (DPP-4). Bedringen i den glykemiske kontrollen som er sett med dette

legemidlet, kan være mediert ved økning av nivåene av aktive inkretinhormoner. Inkretinhormoner, inkludert glukagon-liktpetid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropisk peptid (GIP), frigjøres av tarmene i løpet av dagen, og nivåene stiger som respons på et måltid. Inkretinene er en del av et endogent system som er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostasen.

Ved å øke nivået av aktive inkretiner, øker sitagliptin insulinfrigjøringen og reduserer glukagonnivåer på en glukoseavhengig måte. Hos pasienter med type 2-diabetes med hyperglykemi fører disse endringene i insulin- og glukagonnivåer til lavere hemoglobin A1c (HbA1c) og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner. Den glukoseavhengige mekanismen for sitagliptin er forskjellig fra mekanismen til sulfonylurea preparater som øker insulinutskillelsen selv om glukosenivået er lavt og kan føre til hypoglykemi hos pasienter med type 2 diabetes og hos friske personer. Sitagliptin er en potent og svært selektiv hemmer av enzymet DPP-4.

Januvia har godkjent indikasjon for T2DM, Oppsummering avsnitt. Denne refusjonsvurderingen gjelder kun for Januvia 100 mg i kombinasjon med metformin og insulin. Anbefalt dosering av Januvia er 100 mg en gang daglig.

Når Januvia brukes i kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Når bruk av sitagliptin i kombinasjon med andre antidiabetika overveies, bør betingelsene ved bruk hos pasienter med redusert nyrefunksjon undersøkes.

Hos pasienter med lett redusert nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl]  $\geq$  50 ml/min) er det ikke nødvendig å justere dosen av Januvia.

Hos pasienter med moderat redusert nyrefunksjon (CrCl  $\geq$  30 til  $<$  50 ml/min) er dosen av Januvia 50 mg en gang daglig.

Hos pasienter med alvorlig redusert nyrefunksjon (CrCl  $<$  30 ml/min) eller med terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse eller peritonealdialyse, er dosen av Januvia 25 mg en gang daglig. Januvia kan gis uten hensyn til tidspunktet for dialyse. Vurdering av nyrefunksjonen er anbefalt før Januvia initieres og deretter periodisk, da dosejustering er basert på nyrefunksjonen.

I kliniske studier hvor Januvia ble gitt som monoterapi og som en del av kombinasjonsbehandling med legemidler som ikke er kjent for å forårsake hypoglykemi (f. eks. metformin og/eller en PPAR $\gamma$ -agonist), var hyppighet av hypoglykemi som ble rapportert for sitagliptin tilsvarende som for pasienter som fikk placebo. Når sitagliptin ble gitt i tillegg til et sulfonylureapreparat eller insulin, økte forekomsten av hypoglykemi i forhold til placebo. Derfor bør en lavere dose av sulfonylureapreparatet eller insulin overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi.

### 1.2.2 Behandling med insulin

Behandling av pasienter med T2DM er krevende og må tilpasses individuelt. Insulinbehandling er ofte spesialistoppgave. Insulindose bør justeres for å unngå hypoglykemier. Denne behandling er komplisert, selv om virkemekanisme er enkel. For mer informasjon henvises det til publisert litteratur. [1, 2]

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR SITAGLIPTIN (JANUVIA)

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Refusjonssøknad er basert hovedsakelig på Vilsbøll studie[4]. Denne studien er en 24uker lang placebokontrollert, randomisert, dobbelblindet studie på 641 T2DM pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på insulin og metformin. Effekt og sikkerhet for Januvia i kombinasjon med insulin og metformin er basert på denne studien og to studier til [5]-. Firma har valgt å basere refusjonssøknaden på Vilsbøll studien på grunn av studiestørrelsen og at pasient baseline er mer relevant for norske forhold.

Målet med Vilsbøll studien var å dokumentere tilleggseffekten og bivirkningsprofilen ved å legge til sitagliptin under stabil insulinbehandling av T2DM pasienter.

Behandlingsarmene var:

Intervensjon: metformin + insulin + sitagliptin

Kontroll: metformin + insulin + placebo

I Vilsbøll studien var insulindosen stabil. Dette er uvanlig i klinisk praksis og gir en skjevt bilde av sitagliptins fordeler. Hong[6] studien hadde et bedre design i henhold til mulighet for å individualisere/justere insulindosen. Resultatet ble at i insulin (alene) armen økte insulindosen med 25%. Som en følge av dette fant man også flere hypoglykemier og vekttoppgang i denne gruppen sammenlignet med sitagliptin, som tillegg til insulin. Imidlertid reduserte sitagliptin sammen med insulin HbA1c med 0,6% sammenlignet med insulin alene. I Vilsbøll studien er effekt målt som følger:

- Primær effektparameter:
  - forandring i HbA1c fra baseline ved 24 uker.
- Sekundære effektparametere:
  - forandring i fastende glukose fra baseline ved 24 uker
  - forandring i post prandialt glukose etter 2 timer fra baseline ved 24 uker
  - andel pasienter med HbA1c <7 % eller <6,5 % ved 24 uker.

Det ble ikke målt harde endepunkter. Vekt er ikke en del av endepunktene men målt som en uønsket effekt (bivirkninger). De ble ikke målt signifikante vektendringer i sitagliptin armen.

I brev fra 11-09-2012 ba Legemiddelverket søkeren å fremskaffe effektdata målt i HbA1c verdier for NPH insulin + hurtigvirkende insulin. Det finnes ingen klinisk randomisert studier der effekten av å intensivere behandling med sitagliptin er sammenlignet med hurtigvirkende insulin. Firma valgte å utføre en indirekte sammenligning basert på 4 studier (REF II,III,IV V). En mer fullstendig oversikt over effekten av insulin og insulin analoger og basal-insuliner kan fås gjennom å lese foreslåtte oversikter fra firma (REF VIII, IX, X),

I tabellene under (fra svarbrev fra firma, 20-11-2012) kan man se utvalget av studier samt pasient baseline.

**Tabell 1** Studier brukt for indirekte sammenligning vs Vilsbøll studien.

Studie	Intensivering	Comparator	$\Delta$ HbA1c (%)	$\Delta$ Vekt	Antall uker	Antall Pasienter
Vilsbøll et al <sup>vi</sup>	Sitagliptin +insulin+OAD	Insulin+OAD	-0,6	0	24	641
Lankisch et al <sup>ii</sup>	Glulisine (QD) +glargine (QD) +OAD	Glargine (QD)+OAD	-0,4	0	24	395
Malone et al 2004 <sup>iii</sup>	Mix 75/25 (BID)+OAD	Glargine (QD)+OAD	-0,39	0,7 kg	32	105
Malone et al 2005 <sup>iv</sup>	Mix 75/25 (BID)+OAD	Glargin (QD) +OAD	-0,58	0,76 kg	32	97
Christiansen et al 2003 <sup>v</sup>	BIAsp30* (BID)	NPH (BID)	-0,18	NA	16	403

\*BIAsp30=NovoMix30

KILDE REFUSJONSSØKNADEN

**Tabell 2** Baseline pasientdata Vilsbøll studien og sammenlignende studier

Studie	Alder	HbA1c	BMI	Vekt	Antall år diabetes	Antall uker	Relevans for sammenligning
Vilsbøll <sup>vi</sup>	58 år	8,7	31	87	13 år	24	
Lankisch <sup>ii</sup>	63 år	7,3	31	Kun BMI	11 år	24	+ (HbA1c lavere ved baseline)
Malone et al 2004 <sup>iii</sup>	52 år	8,7	30	90kg	9 år	32	+++
Malone et al 2005 <sup>iv</sup>	59 år	8,5	29	77kg	12 år	32	++
Christiansen et al 2003 <sup>v</sup>	59	8,8	28	Kun BMI	9 år	16	++

KILDE REFUSJONSSØKNADEN

## 2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

### 2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)<sup>1</sup>

*Legemiddelverket anser at innsendt dokumentasjon er relevant i henhold til*

- *Omsøkt pasientgruppe*
- *Intervensjon i forhold til den norske kliniske praksis*
- *Komparatorene*
- *Utfallsmål. Det er ønsket at utfallsmål er målt i harde endepunkter. Refusjonssøknaden og studier har myke endepunkter som utfallsmål. Legemiddelverket er innen forstått at krav om harde endepunkter ikke er rimelig og derfor godtar innsendte studier til refusjonssøknads formål.*

## 3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV VIRKESTOFF (PREPARAT)

### 3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker sendte opprinnelig inn en legemiddeløkonomisk analyse der behandling med sitagliptin+ metformin+ langtidsvirkende insulin ble sammenlignet med metformin+ NPH-insulin for pasienter med forhøyet HbA1c, der nytte ble målt i kvalitetsjusterte leveår (QALY) (CUA).

I brev datert 11.09.2012 (dok. Ref 12/07838-8) ba Legemiddelverket søkeren om følgende:

«Legemiddelverket ber derfor om at det fremskaffes data som viser hvilken effekt målt i HbA1c sitagliptin tillagt NPH-insulin+ metformin har mot metformin+ NPH-insulin+ hurtigvirkende insulin, da vi ser det som mest sannsynlig at det er dette behandlingsalternativet som foretrekkes hvis sitagliptin introduseres, og videre at den helseøkonomiske analysen kjøres med dette effektparametret.»

Søker sendte deretter som svar på klokkestoppbrev en kostnad pr QALY analyse der sitagliptin+ metformin+ langtidsvirkende insulin ble sammenlignet med hurtigvirkende insulin+ metformin+ langtidsvirkende insulin. Dette fordi en la til grunn at pasienter med utilfredsstillende behandling i dag som hovedregel ville bli behandlet med multiinjeksjonsbehandling med hurtigvirkende insulin for å få tilfredsstillende blodsukkerregulering.

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome

### 3.1.1 *Analyseperspektiv*

Perspektivet for analysen er et begrenset samfunnsperspektiv. Modellen følger en kohort på 1000 pasienter i ti år.

Det er ikke antatt ulikheter i reisekostnader, verdi av reisetid eller ulik arbeidsdeltakelse, på basis av de øvrige forutsetningene i modellen.

I søkers base case er det lagt til grunn at tilleggsbehandling med sitagliptin foretrenger/utsetter introduksjon av et multiinjeksjonsregime med hurtigvirkende insulin i to år, og at sitagliptinbehandlingen da seponeres.

### 3.1.2 *Pasientpopulasjon*

Pasientpopulasjonen gjelder diabetes type 2 pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på insulin og metformin.

Antallet type 2 diabetikere i Norge er usikkert, men Diabetesforbundet [2] anslår at antall type 2 diabetikere er 350 000 i Norge, hvorav nærmere halvparten har diabetes uten selv å vite om det.

Søknaden er basert på at alle type 2 diabetikere som står på metformin og NPH-insulin, men har utilfredsstillende blodsukkerregulering, kan behandles med sitagliptin fremfor hurtigvirkende insulin.

Basert på data fra reseptregisteret er det anslått at det i 2011 var omlag 30 000 type 2 diabetikere som ble behandlet med insulin (både NPH-insulin alene, NPH-insulin kombinert med hurtigvirkende og med mix-insulin). Reseptregisteret gir ikke data direkte for insulinbruk pr indikasjon, slik at tallet fremkommer ved å ta tallet for summen av insulinbrukere, ca 55 000, og legge til grunn at det er 25 000 type 1 diabetikere som kommer til fratrukk. Disse pasientene vil over tid utgjøre bruttopotensialet for behandling med sitagliptin som tillegg til insulin.

Ifølge MSD vil anslagsvis 5355 type 2 diabetikere med god nyrestatus ha tilleggsbehandling med sitagliptin i 2017.

### 3.1.3 *Intervensjon*

I modellen er intervensjonen sitagliptin 100 mg + metformin + NPH-insulin.

### 3.1.4 *Komparator*

Legemiddelverket vurderer det slik at både metformin + NPH insulin + placebo (opprinnelig søknad) og metformin + NPH insulin + hurtigvirkende insulin (bedt om av Legemiddelverket) er relevante komparatorer.

Behandling med insulin innebærer normalt flere injeksjoner daglig, en til to injeksjoner langtidsvirkende insulin samt hurtigvirkende insulin til måltider og ved behov for øvrig. Det antas som normalt fire injeksjoner daglig. Bruken av hurtigvirkende insulin innebærer i tillegg en høyere bruk av strimler og nåler til å måle blodsukkeret.

### 3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte

Det er antatt fra søker i modellen at effekten av sitagliptin og insulin er lik målt som effekt på langtidsblodsukkeret (HbA1c).

Det er antatt at effekten på insulin Humalog Mix 25 er lik NovoMix 30.

Det er lagt til grunn at multiinjeksjonsbehandling med hurtigvirkende insulin har en vektøkende effekt, mens sitagliptinbehandling er vektnøytralt. Antatt vektøkning er 0,7 kg pr 36 uker ved insulinbehandling, tilsvarende til en BMI-økning på 0,4.

### 3.1.6 Kostnader

Perspektivet for analysen er et begrenset samfunnsperspektiv.

Siden det ikke er antatt ulikheter i reisekostnader, verdi av reisetid eller ulik arbeidsdeltakelse, er det kun legemiddelkostnadene som er relevante.

Priser på Januvia pr 22.04.2013 er vist i tabellen nedenfor:

Tabell 3

Styrke	Pakning	Pris pr pakning/kr	Pris pr tablett/dag/kr	Årskostnad pr pasient/kr
25 mg	98	1304,90	13,32	4860
50 mg	98	1304,90	13,32	4860
100 mg	28	407,90	14,57	5317
100 mg	98	1304,90	13,32	4860

## 3.2 Resultater

### 3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

Som nevnt tidligere har søker valgt å legge til grunn en analyse der eneste gevinst ved behandling er knyttet til unngått vektøkning ved bruk av sitagliptin fremfor tillegg av hurtigvirkende insulin.

Anslaget for vektøkning ved bruk av hurtigvirkende insulin er anslått til 0,7 kg over 32 uker[7] [8, 9]. Dette svarer til en økning i BMI på 0,4 for gjennomsnittspasienten.

Relasjonen mellom en enhets økning i BMI og nytte målt i QALY er forutsatt å være 0,01, ut fra etablert litteratur og dokumentasjon på området[10].



### 3.2.2 Kostnader

Det er mindre forskjeller i kostnader mellom intensivert insulinbehandling og bruk av Januvia som tillegg til NPH-insulin. I henhold til søkers forutsetninger er ett års behandling med Januvia+NPH-insulin 182 kr dyrere enn ett års behandling med NPH-insulin+hurtigvirkende insulin. Det er da hensyntatt noe økt forbruk av lansetter, nåler og blodprøvestix i insulinalternativet.

Tabell 4

Regime	Samlet årskostnad inkl. lansetter, nåler og blodprøvesticks/kr
Januvia+NPH-insulin	6723
NPH-insulin+hurtigvirkende insulin	6541
Differanse	182

### 3.2.3 Kostnadseffektivitet

I henhold til legemiddelverkets retningslinjene for helseøkonomiske analyser er hovedprinsippet at komparator skal være det alternativet som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk.

For Januvia 100 mg har MSD presentert data som sammenligner introduksjon av sitagliptin med komparator hurtigvirkende insulin. I sin opprinnelige analyse sammenlignet MSD introduksjon av sitagliptin med ingen behandling. Begge deler kan være relevante alternativer.

Kostnadseffektiviteten for tillegg av sitagliptin i stedet for hurtigvirkende insulin kan oppsummeres i Tabell 5:

Tabell 5

	Kostnad/gevinst/ICER
Merkostnad sitagliptin	182 kr
QALY-gevinst sitagliptin	0,0058
Merkostnad pr QALY	31 379 kr

En merkostnad pr QALY på 31 379 kr er normalt innenfor hva som anses som kostnadseffektivt.

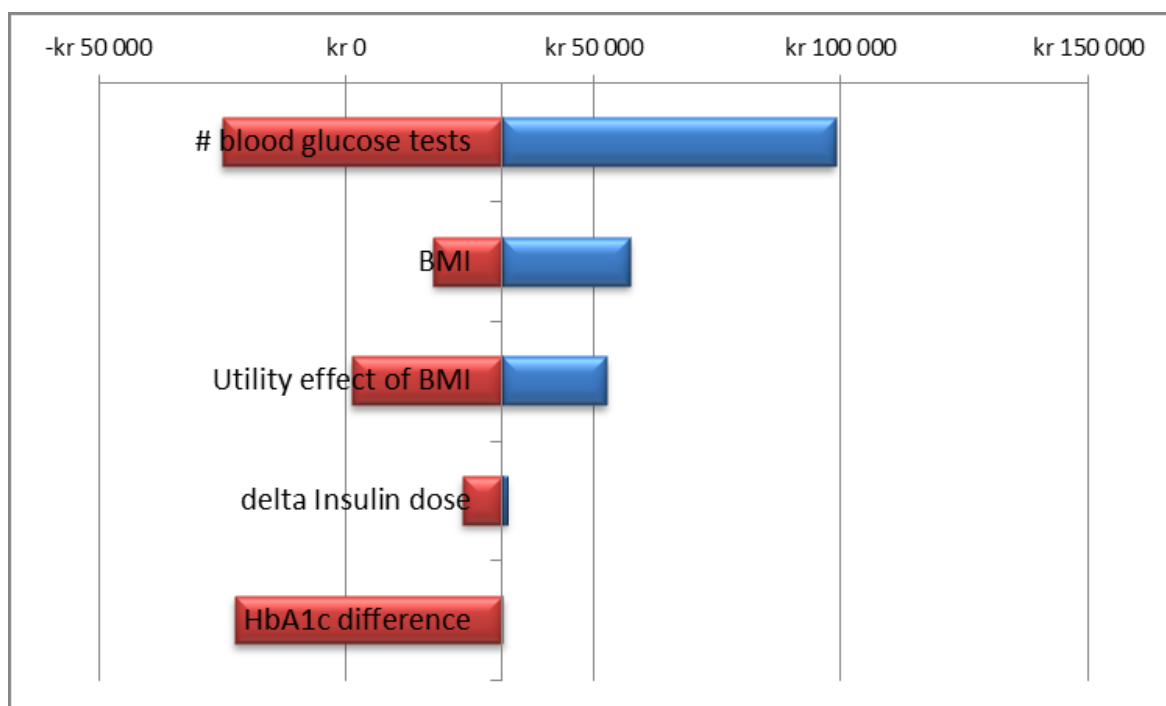
I den opprinnelige analysen, der komparator var ingen behandling utover metformin og NPH-insulin, var merkostnaden pr QALY 83 033 kr, også det normalt innenfor hva som anses som kostnadseffektivt.

### 3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har fremholdt at de viktigste faktorene for kostnadseffektiviteten er knyttet til prisen på legemidlet, blodsukkerstix, vektendring, nytteeffekt av vektendring samt effekt på gjennomsnittlig blodsukkernivå.

Med firmaets forutsetninger viser nedenstående tornadodiagram, som viser effekten på den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen av variasjon i usikre inputfaktorer, at antallet blodsukkerstix brukt i de to scenarioene har relevant innvirkning på ICER. Dette fordi slike stix er kostbare, og utgangsnivået på ICER er relativt lav.

Figur 2 Tornadodiagram som viser effekt på ICER



Kilde: Refusjonssøknad dok 12/07838-11

Diagrammet viser videre at selv om verdien på de forutsatte inputfaktorene varieres, er det ingen av scenariene som bringer ICER over 100 000 kr. Således indikerer firmaets sensitivitetsanalyse at det helseøkonomisk sett er godt grunnlag for å gi refusjon til Januvia for aktuell indikasjon og pasientpopulasjon.

### 3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

#### 3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Pasientgruppen det søkes for er godt definert. Pasientene dette gjelder er diabetes type 2 pasienter som til tross for behandling med både metformin og langtidsvirkende insulin ikke oppnår behandlingsmålsettingen.

Intervensjonen er også godt beskrevet, i form av daglig inntak av 100 mg sitagliptin.

Komparatoren er mer krevende. Her hadde søker i utgangspunktet sendt inn en analyse der komparator var ingen merbehandling utover metformin og langtidsvirkende insulin, til tross for at gjennomsnittlig HbA1c nivå for de aktuelle pasientene var 8,7%.

Legemiddelverket ba derfor om en tilleggsanalyse der komparator var behandling med hurtigvirkende insulin, både ut fra gjeldende behandlingsretningslinjer, men også ut fra en antagelse om at mange pasienter med såpass dårlig regulert diabetes vil bli satt på ytterligere behandling (hurtigvirkende insulin).

Resultatet av analysene er godt beskrevet og i samsvar med retningslinjene i form av en inkrementell kostnadseffektivitetsratio som viser merkostnaden i forhold til behandlingsgevinsten ved bruk av sitagliptin fremfor komparator.

#### 3.4.2 Modellstruktur

Modellen søker har fremmet for 100 mg styrken er transparent, forutsetningene valgt er i samsvar med retningslinjene, perspektivet fanger relevante effekter og tiårsperspektivet fremstår som rimelig gitt pasientpopulasjonens alder og forventede gjennomsnittlige gjenstående levetid.

Søker har valgt å modellere med at sitagliptin kun administreres i to år før det skjer en overgang til hurtigvirkende insulin ved seponering av sitagliptin. Dette er begrunnet med at type 2 diabetes gradvis progredierer og at det etterhvert oppstår behov for mer intensiv behandling med hurtigvirkende insulin. Legemiddelverket mener at denne forutsetningen er diskutabel. Det ligger en klar fordel i at sitagliptin er oralt administrert en gang daglig fremfor et multiinjeksjonsregime med hurtigvirkende insulin med normalt 4 injeksjoner daglig. Det er imidlertid vanskelig å beregne hvilke konsekvenser dette ville ha for ICER, og det er ikke åpenbart at ICER ville øke vesentlig ved en slik tilnærming. For pasienter som har høy HbA1c men som av ulike grunner ikke settes på et multiinjeksjonsregime med insulin (ref. søkers opprinnelige case), vil bruk av sitagliptin representere en lavere barriere for bedre behandling og trolig representere kostnadseffektiv bruk. Imidlertid vil dette også kunne føre til en betydelig økning i folketrygdens utgifter til legemidler.

### 3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Det er godt dokumentert at DPP-4 hemmere er vektnøytrale mens insulin er vektøkende. Anslaget for vektøkning på 0,7 kg i løpet av 32 uker med insulinbehandling er usikkert, men basert på flere undersøkelser og en samleartikkel fremstår anslaget som rimelig. [7, 8] Omregningen til BMI basert på baseline vekt i studiene for de aktuelle pasientene er også transparent. Valget av nyttetap pr enhet BMI-økning på 0,01 fremstår som å være i nedre del av et mulig intervall, basert på tilgjengelig internasjonal litteratur [10] selv om en publikasjon av Solli et al basert på norske data ikke greide å finne samvariasjon mellom vekt og livskvalitet.

Selv om forutsetningene nevnt ovenfor er usikre, fremstår de i sum som rimelige og konservative. Selv om en reduserer disse faktorene slik at enten vektreduksjonen eller betydningen av vektreduksjonen reduseres, skal det veldig mye til før en nærmer seg en ICER som er høyere enn det som normalt anses som kostnadseffektivt.

### 3.4.4 Kostnadsdata

Søker har brukt offentlig tilgjengelige priser på innsatsfaktorene, som består av legemidler og tilhørende medisinsk utstyr. Legemiddelverket har intet å bemerke til dette.

### 3.4.5 Resultater av analysen

Anslaget på merkostnad pr QALY ved å ta i bruk sitagliptin fremfor hurtigvirkende insulin er anslått til 31 379 kr. I den opprinnelige analysen der bruk av sitagliptin var sammenlignet med ingen behandling (utover lik grunnbehandling i begge scenarier), var merkostnad pr QALY anslått til 83 033 kr.

I sum er det Legemiddelverkets vurdering at sitagliptin som tillegg til metformin+ NPH-insulin representerer kostnadseffektiv behandling, både når det sammenlignes med hurtigvirkende insulin og med ingen tilleggsbehandling.

## 3.5 Oppsummering

Legemiddelverket mener at det er godt dokumentert at bruken av Januvia 100 mg i tillegg til metformin og NPH-insulin er kostnadseffektivt.

## 4 DISKUSJON

### 4.1 Refusjonsverdighet i henhold til legemiddelforskriften

For at et legemiddel skal kunne innvilges forhåndsgodkjent refusjon, må faglige kriterier knyttet til alvorlighet, langvarighet, effekt og kostnadseffektivitet alle være oppfylt.

- **Kravet om tilstandens alvorlighet**

Personer med diabetes type 2 har økt risiko for en rekke alvorlige komplikasjoner som f.eks. nyresykdom, hjerte- og karsykdom, nedsatt syn og blindhet, nevropati og impotens og generelt redusert helse. God behandling, herunder legemidler, fysisk aktivitet og vektreduksjon bidrar til å redusere forekomst og alvorlighet av slike komplikasjoner. *Kravet om tilstandens alvorlighet er oppfylt.*

- **Kravet om dokumentert effekt**

Effekten av sitagliptin er dokumentert gjennom flere studier. Effekten er signifikant målt mot placebo, men det er generelt ikke vist mereffekt mot andre behandlingsalternativer, f.eks. sulfonylurea og metformin. Langtidsstudier er ventet rapportert om to-tre år. Imidlertid er det godt dokumentert at DPP-4 hemmerne, inkludert sitagliptin, er vektneøytralt mens f.eks. insulin bidrar til vektøkning. *Kravet om dokumentert effekt er oppfylt.*

- **Kravet om langvarighet**

Diabetes type 2 er en kronisk lidelse med behov for behandling og oppfølging resten av livet. *Kravet om langvarighet er oppfylt.*

- **Kravet om kostnadseffektivitet**

Basert på forutsetningene om sammenligning med hhv. hurtigvirkende insulin og ingen behandling utover grunnbehandling i begge scenarier med metformin+ NPH-insulin, er merkostnaden for bruk av sitagliptin lavere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektivt. Anslaget for kostnad pr QALY i de to scenariene er hhv ca 31 000 kr og 83 000 kr. *Kravet om kostnadseffektivitet er oppfylt.*

Legemiddelverkets samlede vurdering er at sitagliptin (Januvia) oppfyller de faglige kriteriene for å kunne innvilge forhåndsgodkjent refusjon ihht. legemiddelforskriften § 14.13.

#### 4.1.1 Vilkår

Januvia har fra før av som refusjonsvilkår bruken i tillegg til metformin og eller sulfonylurea. Når det gjelder trippel kombinasjons terapi (sammen med NPH insulin) er det vanlig seponering av sulfonylurea. Nåværende vilkår ivaretar kostnadseffektiv bruken og legemiddelverket foreslår at samme vilkår (vilkår nr 198) gjelder ved trippel kombinasjons terapi.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

### Søkers hovedalternativ

MSDs budsjettanalyse er basert på følgende forutsetninger, dels basert på referanser og dels antagelser:

- Antall diabetikere på insulin i 2011 er 55713 (kilde: Reseptregisteret)
- Antall type 1 diabetikere er 25000
- Compliance 85%
- Økning i diabetespopulasjonen på 4% pr år
- Økning i diabetespopulasjonen på insulin på 2% pr år
- Utgangspunkt i antall pasienter som står på NPH alene, og ikke de som allerede står på hurtigvirkende insulin
- Antall type 2 diabetikere på insulin i god kontroll er 60%
- Antall type 2 diabetikere på NPH-insulin som trenger intensivering er 55%
- Alle pasienter som får sitagliptin fortrenger bruk av hurtigvirkende insulin 100%
- Gradvis innfasing av sitagliptin fra 10% andel første år til 30% andel femte år
- Merkostnad sitagliptin vs hurtigvirkende insulin er 320kr pr år
- Egenandel 10%

Basert på dette får MSD følgende antall pasienter og budsjetteffekt:

	2013	2014	2015	2016	2017
Antall pasienter sitagliptin	618	960	1 325	1 713	2 126
Merkostnad folketrygden kr	154 948	240 679	332 133	429 483	532 902

Med MSDs forutsetninger er dermed merkostnaden for folketrygden om fem år klart lavere enn «bagatellgrensen» på fem millioner kr.

### Legemiddelverkets beregning

Legemiddelverket er enig med MSD i flere av forutsetningene som ligger til grunn for analysen. Flere av forutsetningene som ligger til grunn for MSDs analyse er imidlertid antagelser som ikke kan belegges utover antagelsen, bl.a. fordi det ikke foreligger data som kan understøtte antagelsen. En må derfor vurdere forutsetningene skjønnsmessig, hvilket innebærer vesentlig usikkerhet.

Legemiddelverket legger i utgangspunktet følgende forutsetninger til grunn for vår analyse:

- Antall diabetikere på insulin i 2011 er 55713 (kilde: Reseptregisteret)
- Antall type 1 diabetikere er 25000

- Økning i diabetespopulasjonen på 3,5% pr år
- Utgangspunkt i samlet antall pasienter som står på insulin
- Antall type 2 diabetikere på insulin i god kontroll er 60%
- Egenandel 10%
- Merkostnad sitagliptin vs hurtigvirkende insulin pr pasient er 320kr pr år

Basert på dette fremkommer følgende anslåtte bruttotall for antall potensielle pasienter som står på insulinbehandling og som ikke er godt regulert, og som dermed over tid er kandidater for behandling med sitagliptin:

Tabell Å: bruttoanslag pasienter og provenyeffekt Folketrygden Januvia

	2013	2014	2015	2016	2017
Antall pasienter på insulin som trenger bedre behandling	13 160	13 621	14 098	14 591	15 102
Merkostnad folketrygden hvis alle får sitagliptin uten fortregning	47 968 978	49 647 892	51 385 568	53 184 063	55 045 505
Merkostnad folketrygden hvis alle får sitagliptin med 50% fortregning	25 690 053	26 589 204	27 519 827	28 483 020	29 479 926
Merkostnad folketrygden hvis alle får sitagliptin med 90% fortregning	8 587 039	8 887 586	9 198 651	9 520 604	9 853 825
Merkostnad folketrygden hvis alle får sitagliptin med 100% fortregning	4 211 268	4 358 663	4 511 216	4 669 108	4 832 527

Beregningene ovenfor skiller seg fra MSDs beregninger på tre sentrale punkter:

Legemiddelverket mener for det første at det riktige vil være å ta utgangspunkt i at alle som står på insulinbehandling (langtidsvirkende og hurtigvirkende) og som på et tidspunkt har hatt dårlig sykdomskontroll og dermed har fått introdusert hurtigvirkende insulin over tid er kandidater for bruk av sitagliptin fremfor hurtigvirkende insulin, også fordi perspektivet for analysen er fem år. Denne bruttopopulasjonen er ut fra reseptregisterdata fra 2011 og en vekstfaktor på 3,5% beregnet å utgjøre 15 102 individer i 2017.

Legemiddelverket mener for det andre at forutsetningen om 100% fortregning av hurtigvirkende insulin er diskutabel, og har illustrert dette i foregående tabell med budsjetteffekter av fire arbitrært valgte insulinfortrengningsandeler. Legemiddelverket har fått innspill fra klinikere som fremholder at det for mange eldre diabetikere ut fra en individuell vurdering kan være en utfordring å sette disse på et multiinjeksjonsregime med hurtigvirkende insulin til tross for manglende sykdomskontroll, og at en for disse kan være vel så opptatt av nødvendig kontroll med hjerte/kar lidelser, også fordi at gjenstående levetid og sannsynlighet for å utvikle senkomplikasjoner reduseres med kort forventet gjenstående levetid. Fra klinikerne fremholdes det samtidig at et oralt alternativ administrert en gang daglig vil kunne være et godt alternativ som er enkelt å administrere f.eks. i dosett og dermed enkelt å ta for brukeren fremfor mange ekstra sprøyter om dagen. Det kan altså være en betydelig andel pasienter som med Januvia 100 mg kan få bedre behandling som bidrar til bedre sykdomskontroll, hvilket også vil være en kostnadseffektiv investering, men som alt annet likt bidrar til potensielt betydelig økte kostnader for folketrygden.

Legemiddelverket mener for det tredje at det i utgangspunktet ikke er rimelig å legge til grunn 100% markedspenetrasjon i denne pasientgruppen, hvilket er en teknisk antagelse for beregning av bruttoanslagene i foregående tabell. MSD har pragmatisk lagt til grunn en markedsandel i dette pasientsegmentet i år 5 på 30%, hvilket vil si at 70% enten står på hurtigvirkende insulin eller ikke mottar behandling utover metformin+langtidsvirkende insulin. Ut fra fordeler med administrasjonsmåte, unngått vektøkning, helseøkonomisk lønnsomhet og innspill fra klinikere, antar Legemiddelverket på usikkert grunnlag at markedsandelen i dette pasientsegmentet for Januvia vil være høyere enn lagt til grunn av MSD. Rent skissemessig vil for eksempel en markedsandel i dette pasientsegmentet på 50% samt 50% fortregning (ref. foregående tabell) innebære en merkostnad for Folketrygden i størrelsesorden 15 mill. kr.

Data fra Reseptregisteret viser at andelen eldre over 70 år som får hurtigvirkende insulin er lavere enn andelen over 70 år som får langtidsvirkende insulin. Dette kan tolkes som et uttrykk for at behandlingsintensiteten med hurtigvirkende insulin er lavere i denne pasientgruppen, og derigjennom dels kan være et uttrykk for et behov for et oralt administrert legemiddel.

Reseptregisterdataene viser at antallet brukere av diabetesmidler generelt er 160 740, der antall brukere som har fylt 70 er 52 925, med andre ord 33%. Videre ser vi at andelen over 70 år av samlet antall hurtigvirkendeinsulinbrukere utgjør ca 17%. Vi antar videre at hvis antallet hurtigvirkendeinsulinbrukere skulle kommet opp i samme andel som for øvrig behandling (33%), måtte tallet vært økt med 5900. Vi antar så videre at halvparten av disse 5900 representerer potensialet/behovet for en lettere administrert og relativt mindre vektøkende stikk fri behandling for disse pasientene om fem år.

Hvis en trekker fra 10% egenandel og 20% på individuell refusjon, fremkommer et anslag for merutgifter for Folketrygden på 9,6 mill. kr i 2017.



Legemiddelverket vurderer det som mest sannsynlig at budsjetteffekten overskrider den såkalte bagatellgrensen på 5 mill. kr i år 5, der vårt anslag på usikkert grunnlag er 9,6 mill. kr. Dette ut fra et tenkt mulighetsområde for innvirkning på Folketrygdens budsjett av å yte refusjon for denne populasjonen på alt fra 0 kr til 55 mill. kr.

### Konklusjon

Legemiddelverket mener, på usikkert grunnlag, at det vil koste 9,6 mill. kr å yte refusjon for Januvia 100 mg samt Janumet til ansøkt pasientgruppe.

I henhold til legemiddelforskriften §§ 14.15 og 14.31 oppfyller dermed ikke søknaden kriteriene for å bevilge refusjon, og søknaden skal avslås og oversendes departementet.

## **6 KONKLUSJON**

Legemiddelverkets samlede vurdering er at sitagliptin (Januvia 100 mg og Janumet) oppfyller de faglige kriteriene for å kunne innvilge forhåndsgodkjent refusjon ihht. legemiddelforskriften § 14.13.

I henhold til legemiddelforskriften §§ 14.15 og 14.31 oppfyller derimot søknaden ikke kriteriene for å bevilge refusjon, og søknaden skal avslås og oversendes departementet.

Statens legemiddelverk, dd-mm-2013

Elisabeth Bryn (e.f.)  
Avd. direktør

Pilar Martin Vivaldi  
saksbehandler

Erik  
Saksbehandler

## REFERANSER

## APPENDIKS

1. *Diabetes – Forebygging, diagnostikk og behandling*. 2009; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/Retningslinjer/Diabetes/Forside>.
2. *Diabetesforbundet*. Available from: <http://diabetes.no/>.
3. *SPC Januvia 100 mg*. Available from: [http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Preparatomtale.aspx?pakningId=dd24f7ae-7c5b-4f0b-b8e9-bddf3221770b&searchquery=januvia&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr](http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Preparatomtale.aspx?pakningId=dd24f7ae-7c5b-4f0b-b8e9-bddf3221770b&searchquery=januvia&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;).
4. Vilsbøll, T., et al., *Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2010. **12**(2): p. 167-177.
5. *EPAR Januvia*. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000722/WC500039057.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000722/WC500039057.pdf).
6. Hong, E., et al., *Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2012. **14**(9): p. 795-802.
7. Meneghini, L., et al., *Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the step-wise randomized study*. *Endocrine Practice*, 2011. **17**(5): p. 727-736.
8. Malone, J.K., et al., *Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy*. *Clin Ther*, 2004. **26**(12): p. 2034-2044.
9. Malone, J., et al., *Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes*. *Diabetic Medicine*, 2005. **22**(4): p. 374-381.
10. Dennett, S.L., K.S. Boye, and N.R. Yurgin, *The impact of body weight on patient utilities with or without type 2 diabetes: a review of the medical literature*. *Value in Health*, 2008. **11**(3): p. 478-486.

ii L, Scherbaum WA; Orals Plus Apidra and LANTUS (OPAL) study group. (2008). *Diabetes Obes Metab*. 10(12):1178-85. Erratum in: *Diabetes Obes Metab*. 2010 May;12(5):461.

iii Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH; Lispro Mixture-Glargine Study Group 2004 Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther*. 2004 Dec;26(12):2034-44. Erratum in: *Clin Ther*. 2005 Jul;27(7):1112.

iv Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre-Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005 Apr;22(4):374-81.

- v Christiansen JS, Vaz JA, Metelko Z, Bogoev M, Dedov I. (2003). Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 5(6):446-54.
- vi Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, Musser B, Andryuk PJ, Ling Y, Kaufman KD, Amatruda JM, Engel SS, Katz L (2010). Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 12(2):167-77.
- vii Shanik, M.H (2012). Intensifying insulin therapy with insulin analog premixes: transitioning from basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 14(6):533-9.
- viii Tibaldi, J. (2008). Initiating and intensifying insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med. Jun*;121(6 Suppl):S20-9.
- ix Gough, SC. (2007). A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 77(1):1-15.
- x Mannucci E, Monami M, Marchionni N. (2009). Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 11(1):53-9.