

## Refusjonsrapport – preparat til behandling av type 2 diabetes

### 1 OPPSUMMERING

#### **Formål:**

Å vurdere sitagliptin (Januvia) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt 5 letra b.

#### **Indikasjon:**

Sitagliptin (Januvia) er indisert til pasienter med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll i kombinasjon med metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 hvor bruk av en PPAR $\gamma$ -agonist (f. eks. thiazolidindion) er hensiktsmessig, er Januvia indisert i kombinasjon med PPAR $\gamma$ -agonisten når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med PPAR $\gamma$ -agonisten alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

#### **Bakgrunn:**

Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom med høyt blodsukker (hyperglykemi). Type 2 diabetes er den vanligste formen for diabetes mellitus og utgjør >80 % av alle tilfeller. Blodsukkernivået i kroppen reguleres av insulin (senker blodsukkeret) og glukagon (øker blodsukkeret). Type 2 diabetes skyldes insulinresistens kombinert med insulinmangel.

Ved matinntak vil flere gastrointestinale hormoner skilles ut og stimulere sekresjon av insulin og hemme også frigjøringen av glukagon. Noen av disse gastrointestinale hormonene brytes ned av enzymet dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4). Sitagliptin (Januvia) hemmer DPP-4, og bidrar på den måten til økt utskillelse av insulin og redusert glukagon sekresjon.

Optimal behandling av diabetes er ønskelig for å unngå akutte komplikasjoner (hyperglykemi og hypoglykemi), i tillegg til de helsekomplikasjoner dårlig regulert blodsukker kan gi over tid (bl.a. blindhet, nyresvikt og hjerte- karsykdom).

#### **Resultat:**

Refusjonssøker viser til én upublisert studie (P801), hvor effekten av sitagliptin (Januvia) og rosiglitazon som tillegg til metformin sammenlignes. Resultater fra denne studien viser at sitagliptin og rosiglitazon har tilsvarende effekt på HbA1c<sup>1</sup> og betacellefunksjon<sup>2</sup> (HOMA- $\beta$ ). Rosiglitazon senker fastende plasma glukose og plasma glukose 2 timer etter måltid mer enn sitagliptin, og ser i tillegg ut til å ha en gunstigere effekt på insulinresistens (HOMA-IR). Bruk av rosiglitazon gir vektøkning, mens

<sup>1</sup> HbA1c: gjenspeiler gjennomsnittlig blodsukkernivået de siste 6-8 ukene

<sup>2</sup> Betaceller: de insulinproduserende cellene i bukspyttkjertelen

sitagliptin er vektnøytral. Rosiglitazon ser ut til å påvirke lipidprofilen i større grad enn sitagliptin. Andre bivirkninger (enn vektøkning og endringer i lipidprofil) ser ut til å opptre med tilsvarende hyppighet i behandlingsgruppene. Sikkerhetsdata for sitagliptin (Januvia) er hentet fra flere studier, hvor det bekreftes at preparatet anses som trygt å bruke.

Refusjonssøker har foretatt to cost-utility-analyser der effekten av sitagliptin sammenlignes med effekten av rosiglitazon og effekten av NPH insulin. Refusjonssøker benytter en discrete-event-modell med Monte Carlo-simulering som underlag for beregningene. I analysene finner man at behandling med sitagliptin er det dominante alternativet (forbundet med høyere nytteverdier og lavere kostnader) sammenlignet med begge alternativene.

#### **Konklusjon og vedtak:**

Legemiddelverket vedtar at sitagliptin (Januvia) ikke innvilges generell refusjon. Refusjonssøker har ikke vist at kostnadene knyttet til behandlingen med sitagliptin (Januvia) står i et rimelig forhold til effekten. Legemiddelverket finner derfor at sitagliptin (Januvia) ikke oppfyller kravene for å bli opptatt på listen over pliktmessig refusjon etter blåreseptforskriften § 9.

Den legemiddeløkonomiske analysen fremstår generelt som uklar og uoversiktlig, og refusjonssøker har ikke kunnet redegjøre for alle uklarhetene i sine svar på spørsmål fra Legemiddelverket. Legemiddelverket finner, på bakgrunn av den innsendte dokumentasjonen, at det er knyttet stor usikkerhet til hvorvidt sitagliptin (Januvia) er et kostnadseffektivt alternativ til eksisterende type 2 diabetes-behandling.

Med hjemmel i forskrift av 22.12.1999 nr. 1559 om legemidler (legemiddelforskriften) § 14-21 er følgende vedtak fattet:

*Sitagliptin (Januvia) innvilges ikke generell refusjon etter folketrygdlovens § 5-14. Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.*

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom nye forhold som kan endre grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket tilkommer.

#### **Individuell refusjon**

Det kan søkes om individuell refusjon i følge § 10 a for enkeltpasienter. Statens legemiddelverk anbefaler følgende minimumsvilkår for refusjon av sitagliptin (Januvia) etter § 10 a:

- Kun kombinasjonsbehandling med metformin, sulfonylurea eller glitazon refunderes
- Krav til tidligere behandling:
  - Metformin i høyeste tolererbare dose
  - Sulfonylurea i høyeste tolererbare dose
- Behandlingen skal være instituert hos spesialist i indremedisin eller av lege i tilsvarende sykehusavdeling

## Innholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>OPPSUMMERING.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>SØKNADSLOGG .....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUKSJON/BAKGRUNN.....</b>	<b>6</b>
3.1	DIABETES MELLITUS .....	6
3.1.1	<i>Risikofaktorer .....</i>	7
3.1.2	<i>Komplikasjoner.....</i>	7
3.1.3	<i>Utbredelse.....</i>	8
3.2	BIOLOGISK REGULERING OG MARKØRER.....	8
3.2.1	<i>Fysiologisk regulering av blodsukkeret.....</i>	8
3.2.2	<i>Biomarkører i diabetes og måleparametre for sykdomsutvikling.....</i>	9
3.3	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	10
3.3.1	<i>Livsstilsendringer .....</i>	10
3.3.2	<i>Medikamentell behandling.....</i>	10
3.3.3	<i>Behandlingsmål.....</i>	11
<b>4</b>	<b>BEHANDLING MED SITAGLIPTIN (JANUVIA).....</b>	<b>12</b>
4.1	RELEVANTE EFFEKTSTUDIER .....	12
4.1.1	<i>Sitagliptin VS rosiglitazon som tillegg til metformin (P801).....</i>	13
4.1.2	<i>Sitagliptin vs. glipizid som tillegg til metformin .....</i>	15
4.1.3	<i>Sitagliptin som monoterapi.....</i>	16
4.1.4	<i>Sitagliptin vs. placebo som tillegg til metformin .....</i>	17
<b>5</b>	<b>EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SITAGLIPTIN (JANUVIA).....</b>	<b>18</b>
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT .....	19
5.1.1	<i>Datagrunnlag .....</i>	19
5.1.2	<i>Risiko for komplikasjoner og pasientprofiler .....</i>	19
5.1.3	<i>Behandlingsstrategi.....</i>	21
5.1.4	<i>Antagelser om effekt og ekstrapolering av data .....</i>	21
5.1.5	<i>Nytteverdier .....</i>	23
5.2	HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGALTERNATIV .....	24
5.3	KOSTNADER.....	24
5.3.1	<i>Direkte kostnader .....</i>	24
5.3.2	<i>Indirekte og ubestemte kostnader .....</i>	25
5.3.3	<i>Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer.....</i>	26
5.4	LEGEMIDDELETS KOSTNADSEFFEKTIVITET – RESULTATER FRA ANALYSEN .....	26
5.5	SENSITIVITETSANALYSE .....	27
<b>6</b>	<b>DISKUSJON .....</b>	<b>27</b>
6.1	EN TOTALVURDERING.....	27
6.1.1	<i>Sammenlikningsgrunnlag .....</i>	28
6.1.2	<i>Analysen som benytter NPH insulin som sammenlikningsgrunnlag.....</i>	28
6.1.3	<i>Behandlingsstrategi.....</i>	29
6.1.4	<i>Intervensjonsmål – terskelverdi HbA1c.....</i>	29
6.1.5	<i>Modellbruk .....</i>	30
6.1.6	<i>Pasientkarakteristika .....</i>	30
6.1.7	<i>Risiko for komplikasjoner .....</i>	30
6.1.8	<i>Beregninger av nytte.....</i>	31

6.1.9	<i>Kostnader</i> .....	31
6.1.10	<i>Prisbildet i dag</i> .....	32
6.1.11	<i>Datagrunnlag</i> .....	32
6.1.12	<i>Bivirkninger</i> .....	34
6.1.13	<i>Antagelser om effekt og bivirkninger over tid</i> .....	35
6.1.14	<i>Tid til insulin</i> .....	35
6.1.15	<i>Sensitivitetsanalysene</i> .....	35
6.2	OPPSUMMERING.....	36
<b>7</b>	<b>KONKLUSJON</b> .....	<b>37</b>
<b>8</b>	<b>REFERANSER</b> .....	<b>39</b>

## 2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	MSD (Norge) AS Postboks 458 Brakerøya 3002 Drammen	
Preparat:	Januvia	
Virkestoff:	sitagliptin	
Indikasjon:	Januvia er indisert til pasienter med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll i kombinasjon med metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 hvor bruk av en PPAR $\gamma$ -agonist (f. eks. thiazolidindion) er hensiktsmessig, er Januvia indisert i kombinasjon med PPAR $\gamma$ -agonisten når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med PPAR $\gamma$ -agonisten alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.	
ATC-nr:	A10BH01	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	27-04-2007
	Saksbehandling startet:	04-05-2007
	Opphold i saksbehandlingen 1:	20 dager
	Opphold i saksbehandlingen 2:	54 dager
	Saken behandlet i Blåreseptnemnda:	31-10-2007
	Vedtak fattet:	28-01-2008
	Saksbehandlingstid:	195 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) [1].

Sykdommen utvikles som en kombinasjon av arveanlegg og miljøfaktorer.

Diabetes mellitus kan videre deles inn i flere undergrupper, hvorav de to vanligste er type 1 diabetes og type 2 diabetes.

Type 1 diabetes kan debutere i alle aldre, men vanligvis i barne- og ungdomsårene. Den kliniske debut er ofte akutt. Årsaken til sykdommen er insulinmangel, vanligvis pga. en autoimmun ødeleggelse av de insulinproduserende cellene i bukspyttkjertelen (betacellene). Forekomsten av type 1 diabetes har økt i mange land i de siste 30 årene, noe som kan tyde på

at miljøfaktorer kan påvirke sykdomsutviklingen [2]. Disse miljøfaktorene er foreløpig ukjente, og det er derfor ikke mulig å foreslå tiltak for å forebygge type 1 diabetes. Disse pasientene bruker insulin fra behandlingsstart.

Type 2 diabetes er den vanligste formen for diabetes mellitus og utgjør >80 % av alle tilfeller. Det er i hovedsak personer over 30 år som får type 2 diabetes, men sykdommen kan debutere i alle aldre. Sykdomsutviklingen er ofte langsom og diffus, og det kan ta lang tid før diagnosen blir stilt. Type 2 diabetes skyldes insulinresistens kombinert med insulinmangel.

### 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>3</sup>
- Dyslipidemi<sup>4</sup>

Endring av livsstil er et viktig tiltak for å forebygge utvikling av type 2 diabetes, og også i behandlingen [3].

### 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 [3].

Forstyrrelser i større blodårer kan gi makrovaskulære senkomplikasjoner som omfatter økt risiko for aterosklerotisk hjerte- og karsykdom. Diabetes er assosiert med 2-3 ganger økt

---

<sup>3</sup> Protein (albumin) i urin – et tegn på redusert nyrefunksjon.

<sup>4</sup> Forstyrrelser av sammensetning og/eller nivåer av blodlipider.

risiko for koronarsykdom<sup>5</sup>, en doblett risiko for død ved hjerteinfarkt og 5 ganger økt risiko for hjertesvikt.

Dårlig regulerte diabetikere har også en økt infeksjonstendens [1].

### 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 [2]. 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.

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

## 3.2 Biologisk regulering og markører

### 3.2.1 *Fysiologisk regulering av blodsukkeret*

Insulin er et hormon som produseres i betacellene i de Lagerhanske øyene av pankreas (bukspyttkjertelen) [4]. Insulin syntetiseres fra forløperen preproinsulin. Preproinsulin spaltes til proinsulin og deretter videre til insulin + C-peptid. Insulin og C-peptid lagres i granuler i betacellene og skilles ut i like mengder som respons på økning i blodsukkeret, sammen med mindre og varierende mengder proinsulin<sup>6</sup>. Effekten av insulin er å stimulere opptak av sukker og fett fra blodet for energiutnyttelse og -lagring. Sukker blir tatt opp i lever og skjelettmuskel, og fett tas opp i fettvev. Sirkulerende adrenalin og sympatisk nervepåvirkning på  $\alpha_2$ -reseptorer hemmer insulinsekresjon, mens stimulering av muskarinerge reseptorer av parasymptikus øker den.

Glukagon produseres i alfacellene i bukspyttkjertelen og utskillelsen stimuleres av lavt- og hemmes av høyt blodsukker. Sirkulerende adrenalin og sympatisk nervepåvirkning av  $\beta$ -reseptorer, i tillegg til parasymptatisk nerveaktivitet, vil også øke glukagonsekresjonen. Effektene av glukagon er nedbrytning av lagret fett og sukker. Insulin og glukagon har motsatte metabolske effekter og sørger dermed for et (tilnærmet) konstant nivå av glukose i blodet.

---

<sup>5</sup> Til denne sykdomsgruppen regnes angina pectoris (stabil angina, ustabil angina, variantangina), stille iskemi, hjerteinfarkt, plutselig hjertedød (som imidlertid også kan ha andre årsaker enn koronarsykdom) og hjertesvikt etter gjennomgått infarkt.

<sup>6</sup> Responsen på økning i blodsukkeret har to faser; en initiell rask fase hvor lagret insulin skilles ut, og en forsinket fase som består av sekresjon av lagret insulin i tillegg til ny biosyntese. I type 2 diabetespasienter er det hovedsaklig den første fasen som ikke fungerer.



Ved matinntak vil også flere gastrointestinale hormoner (bl.a. glukagon-liktpetid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropisk polypeptid (GIP)) skilles ut og stimulerer sekresjon av insulin. GLP-1 hemmer også frigjøringen av glukagon. GLP-1 og GIP brytes ned av enzymet dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4).

### 3.2.2 Biomarkører i diabetes og måleparametre for sykdomsutvikling

#### Blodglukose

Måling av glukosekonsentrasjon i blod er den viktigste biomarkør ved diabetes siden diagnosen knyttes til dokumentasjon av hyperglykemi [5]. Følgende verdier av blodglukose regnes som diagnostiske for diabetes mellitus [3]:

**Tabell 1 Diagnostiske blodglukoseverdier**

	Venøst plasma/serum	Kapillær prøve (plasma)
Fastende glukose (minst 8 timer siden forrige næringsinntak)	$\geq 7$ mmol/l*	$\geq 7$ mmol/l*
og/eller 2 timer etter inntak av 75 g. glukose	$\geq 11,1$ mmol/l*	$\geq 12,2$ mmol/l*
og/eller tilfeldig glukose i kombinasjon med symptomer	$\geq 11,1$ mmol/l*	$\geq 12,2$ 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 [5]. 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.

#### HOMA (Homeostasis Model Assessment)

Algoritme avledet fra måling av fastende glukose og insulin.

1. HOMA-IR - indikerer grad av insulinresistens. En lav verdi av HOMA-IR indikerer en lav grad av insulinresistens. Referanseområde for personer med normal glukosetoleranse: 1,1-10,7.
2. HOMA- $\beta$  - indikerer grad av beta celle funksjon. En lav verdi av HOMA- $\beta$  indikerer redusert betacellefunksjon. Referanseområde for personer med normal glukosetoleranse: 83-525.

### 3.3 Eksisterende behandlingsmuligheter

#### 3.3.1 Livsstilsendringer

Å forhindre/reducere eventuell overvekt vil føre til en bedring av metabolsk kontroll. Stabil vekt kan også være et mål. Fysisk aktivitet fører til nedbrytning av glukose (reduserer hyperglykemi) og reduserer insulinbehovet. Mye tyder også på at blodsukkernivået er mer stabilt hos diabetikere som trener regelmessig [1]. Kosttilpasning er nødvendig hos alle diabetikere.

#### 3.3.2 Medikamentell behandling

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.

**Tabell 2 Ulike grupper av antidiabetika**

DPP-4 hemmere (sitagliptin)	Hemmer enzymet DPP-4 og gir forsinket nedbrytning av gastrointestinale hormoner, som videre bidrar til økt utskillelse av insulin og redusert glukagon sekresjon [6].
PPAR- $\gamma$ agonister/glitazoner (pioglitazon, rosiglitazon)	Påvirker den nukleære PPAR- $\gamma$ reseptoren som hovedsakelig finnes i fettvev, men også i lever og muskel. Stimulering av denne endrer gentranskripsjon, som videre påvirker prosesser for opptak og lagring av fett og sukker [4]. Glitazonene reduserer insulinresistensen i fett-, muskel- og leverceller [1].
Sulfonylurea (glipizid, glibenklamid, glimepirid)	Binder til høy affinitets reseptorer på betacelleoverflater og stimulerer insulinsekresjon. Legemiddelgruppen antas også å ha andre antidiabetiske effekter (øke antallet insulinreseptorer, redusere insulinopptaket i perifert vev, bedre glukoseopptak og -metabolisme i muskel) [6].
Biguanider (metformin)	Reduserer hepatisk glukoseproduksjon, forsinker intestinal glukoseabsorpsjon, i tillegg til å øke følsomheten for insulin og forbedre perifert glukoseopptak og -utnyttelse i muskel [6].
Alfaglukosidase hemmere (akarbose)	Hemmer $\alpha$ -glukosidaser, enzymer som bryter ned karbohydrater til glukose i tarmen. Karbohydratnedbrytningen og glukoseopptaket forsinkes, noe som medfører at økningen i blodsukker etter måltid blir mindre [6].

Insulin	Tilførsel av insulin ved subkutan injeksjon. Flere ulike typer med ulik virketid. (eks. NPH insulin som har middels lang virketid og insulin glargin som har lang virketid.)
---------	--

Siden de ulike legemiddelgruppene i behandlingen av diabetes har ulike angrepspunkter, kan flere av dem brukes i kombinasjon for å gi en bedre regulering av sykdommen. Norsk Selskap for Allmenntilleggsmedisin (NSAM) har utarbeidet en oversikt over behandling av diabetes. Ved manglende måloppnåelse forsøkes neste trinn på behandlingsstigen.

**Tabell 3 NSAMs behandlingsstrategi for å oppnå god blodsukkerkontroll**

Trinn	<b>Dominerende insulinresistens</b> (overvektige pasienter)	<b>Dominerende insulinmangel</b> (slanke pasienter)
1	Kostråd, vektreduksjon og mosjon	Kostråd og mosjon
2	Start med metformin	Start med metformin, sulfonylurea eller glinider (ev. akarbose)
3	Legg til sulfonylurea eller glinider (ev. akarbose)	Legg til alternativ medikamentgruppe
4	Slutt med sulfonylurea/glinider (og ev. akarbose). Vurder glitazoner i kombinasjon med metformin. Vurder insulinbehandling. Vurder metformin i kombinasjon med insulin.	Slutt med peroral medikamentell behandling og start med insulinbehandling
5	Intensiver insulinbehandlingen	

### 3.3.3 Behandlingsmål

Optimal behandling av diabetes er ønskelig for å unngå akutte komplikasjoner (hyperglykemi og hypoglykemi), i tillegg til de helsekomplikasjoner dårlig regulert blodsukker kan gi over tid (bl.a. blindhet, nyresvikt, hjerte- karsykdom, jmf. 3.1.2.)

**Tabell 4 Behandlingsmål**

	Yngre pasienter (mål: mindre senkomplikasjoner)	Eldre pasienter >80 år (mål: symptomreduksjon)
HbA <sub>1c</sub>	< 7 %	< 9 %
Fastende blodglukose (FPG)	5-6 mmol/l	6-9 mmol/l
Ikke fastende blodglukose	4,5-10 mmol/l	6-12 mmol/l
Body Mass Index (BMI)	≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	Individuell vurdering
Ratio kolesterol/HDL	< 3,5 (sekundærprevensjon)	
Triglycider	< 2,2 mmol/l	
Blodtrykk	< 135/85 *	
Mosjon	Individuell vurdering	
Røyking	0	0

\* Eventuelt lavere blodtrykksmål etter individuell vurdering, særlig hvis pasient også har mikroalbuminuri.

Medikamentelle tiltak for å redusere risikofaktorer som kan bidra til utvikling/forverring av diabetes er også svært viktig. Behandling av høyt blodtrykk er å i størst mulig grad forbedre livsstil og evt. legge til blodtrykkssenkende legemidler ved manglet måloppnåelse [1]. Bruk av ACE-hemmere og angiotensin II-antagonist for å behandle høyt blodtrykk, bedrer også i en viss grad insulinfølsomheten og virker nyrebeskyttende ved mikroalbuminuri og albuminuri.

#### 4 BEHANDLING MED SITAGLIPTIN (JANUVIA)

##### 4.1 Relevante effektstudier

Refusjonssøker viser til flere studier som undersøker effekt og sikkerhet av sitagliptin. Den legemiddeløkonomiske analysen og modellen for sitagliptin vs. rosiglitazon er basert på resultater fra P801-studien [7] og Nauck et al [8]. P801-studien er en upublisert studie som sammenligner effekt og sikkerhet av sitagliptin, rosiglitazon og placebo som tillegg til metformin. Studien hadde en varighet på 18 uker. Data for effekt og sikkerhet er hentet fra denne studien. Dette er den eneste studien som direkte sammenligner rosiglitazon og sitagliptin. Nauck et. al beskriver en studie som sammenligner effekt og sikkerhet av sitagliptin og glipizid som tillegg til metformin. Denne studien varte i 52 uker. Etter en initiell nedgang i HbA<sub>1c</sub> så man en gradvis svak økning over tid for begge behandlingsgrupper. Refusjonssøker bruker økningen i HbA<sub>1c</sub> observert for sitagliptin fra uke 24 til 52 til å beregne en rate for preparatets gradvise tap av blodsukkersenkende effekt. I den legemiddeløkonomiske analysen og i modellen antas det at raten er lik for rosiglitazon siden annen data ikke foreligger.

Legemiddelverket mente at rosiglitazon ikke var den eneste relevante komparator for sitagliptin. På oppfordring ettersendte dermed refusjonssøker en legemiddeløkonomisk

analyse hvor sitagliptin + metformin ble vurdert i forhold til NPH insulin + metformin. Resultater fra studier som inngikk i denne var hentet fra Nauck et al [8] og Yki-Järvinen et.al [9]. Studien beskrevet at Yki-Järvinen et.al sammenligner effekt og sikkerhet av insulin glargin og NPH insulin som tillegg til metformin i type 2 diabetes pasienter. Den legemiddeløkonomiske analysen for sitagliptin + metformin vs. NPH insulin + metformin baseres dermed på en svært indirekte sammenligning av effekt. Analysen som sammenligner sitagliptin med NPH insulin er kommentert i 6.1.2. Resultater hentet fra Yki-Järvinen er ikke beskrevet nærmere i denne refusjonsrapporten.

Andre vedlagte studier sammenligner sitagliptin mot placebo som monoterapi eller som tillegg til metformin. I forhold til refusjonssøknaden er disse mest relevante for å vurdere sikkerhet av sitagliptin.

#### 4.1.1 Sitagliptin VS rosiglitazon som tillegg til metformin (P801)

P801 [7] er en trearmet multisenter fase 3 studie som evaluerte sikkerhet og effekt av sitagliptin 100 mg sammenlignet med rosiglitazon 8 mg og placebo som tillegg til metformin hos type 2 diabetespasienter (N=273) som ikke hadde oppnådd tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin monoterapi ( $\geq 1500$  mg/dag i minst 10 uker). Studien var randomisert, dobbelt blind og hadde en varighet på 18 uker.

**Tabell 5 Resultater P801-studien**

<i>Primære effektmål – effekt av sitagliptin sammenlignet med placebo som tillegg til metformin på:</i>	
1. HbA <sub>1c</sub>	Sitagliptin ga en signifikant større reduksjon av HbA <sub>1c</sub> sammenlignet med placebo som tillegg til metformin (-0,51 % [95 % CI: -0,70 til -0,32; p= $\leq$ 0,001]).
2. Sikkerhet	Sitagliptin var generelt godt tolerert og med en sikkerhetsprofil sammenlignbar med placebo.
<i>Sekundære effektmål - effekt av sitagliptin sammenlignet med placebo som tillegg til metformin på:</i>	
1. Fastende plasma glukose (FPG)	Nedgangen i FPG var signifikant større for sitagliptin sammenlignet med placebo (-17,8 mg/dl [95 % CI: -27,6 til -8,1; p= $\leq$ 0,001]).
2. Plasma glukose 2 timer etter standard måltid	Plasma glukose 2 timer etter måltid var også i større grad redusert i sitagliptingruppen sammenlignet med placebo (-30,5 mg/dl [95 % CI: -46,0 til -15,0; p= $\leq$ 0,001]).
<i>Sekundære effektmål - effekt av sitagliptin sammenlignet med rosiglitazon som tillegg til metformin på:</i>	
3. HbA <sub>1c</sub>	Det ble ikke vist noen signifikante forskjeller på nedgang i HbA <sub>1c</sub> for sitagliptin og rosiglitazon som tillegg til metformin (0,06 % [95 % CI: -0,14 til 0,25; p=0,571]).
4. Kroppsvekt	Bruk av rosiglitazon økte kroppsvekten, mens bruk av sitagliptin numerisk reduserte kroppsvekten fra baseline. Forskjellen mellom de to gruppene var signifikant (-2,0 kg [95 % CI: -2,6 til 1,3; p= $\leq$ 0,001]).

5. LDL-C	Rosiglitazon ga en større prosentvis økning i LDL-C enn sitagliptin (14,8 % [95 % CI: 5,7 til 23,9; p=0,002]).
----------	--

<i>Flere resultater fra studien:</i>	
FPG	Nedgangen i FPG var større for rosiglitazon enn for sitagliptin (12,8 mg/dl [95 % CI: 3,0 til 22,6; p=0,011])
Plasma glukose 2 timer etter standard måltid	Plasma glukose 2 timer etter måltid var mer redusert i rosiglitazongruppen sammenlignet med sitagliptingruppen (15,9 mg/dl [95 % CI: 0,3 til 31,6; p=0,046])
HOMA-β	Sammenlignet med placebo var denne parameteren økt i både sitagliptin- (16,3 [95 % CI: 2,3 til 30,3; p=0,022]) og i rosiglitazongruppen (15,3 [95 % CI: 1,0 til 29,6; p=0,036]). Ingen signifikante forskjeller ble funnet mellom de to gruppene.
HOMA-IR	Sitagliptin ga en mindre reduksjon i HOMA-IR sammenlignet med rosiglitazon (1,6 [95 % CI: 0,7 til 2,6; p=≤0,001]). Sitagliptin ga ikke en signifikant nedgang i denne parameteren sammenlignet med placebo (-0,7 [95 % CI: -1,7 til 0,2; p=0,123]).

Registrerte bivirkninger ble delt inn i kliniske bivirkninger (bl.a. hypoglykemi, ødem og gastrointestinale (GI) bivirkninger), laboratoriefunn (bl.a. lipidprofil (LDL-C, HDL-C, triglycider)), og andre fysiske observerbare endringer (bl.a. blodtrykk og kroppsvekt).

Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom gruppene i antall pasienter som opplevde hypoglykemi og GI bivirkninger. Andelen pasienter med ødem i rosiglitazongruppen var numerisk høyere enn i de andre behandlingsgruppene, skjønt forskjellen var ikke signifikant.

En økning i LDL-C fra baseline ble registrert i alle tre behandlingsgruppene etter 18 uker. Behandling med rosiglitazon ga en større prosentvis økning sammenlignet med sitagliptin (14,8 % [95 % CI: 5,7 til 23,9; p=0,002]). For HDL-C så man en større prosentvis økning i rosiglitazongruppen enn i sitagliptingruppen (4,9 % [95 % CI: 0,6 til 9,2; p=0,024]). Rosiglitazon ga også en større prosentvis økning i triglycider sammenlignet med sitagliptin (17,9 % [95 % CI: 6,7 til 29,2; p=0,002]).

Endringer fra baseline og ulikheter mellom de ulike behandlingsgruppene i blodtrykk var relativt små og ble regnet som klinisk uviktige. En numerisk vektreduksjon fra baseline ble observert for sitagliptin- og placebogruppen, mens man for rosiglitazon så en vektøkning. Endringene var signifikante for rosiglitazon sammenlignet med placebo (2,4 kg [95 % CI: 1,7 til 3,0; p=≤0,001]) og sitagliptin (2,0 kg [95 % CI: 1,3 til 2,6; p=≤0,001]). Vektreduksjonen for sitagliptin og placebogruppen var sammenlignbar.

Totalt sett viser studien at sitagliptin og rosiglitazon har tilsvarende effekt på HbA1c og betacellefunksjon (HOMA-β). Rosiglitazon senker FPG og plasma glukose 2 timer etter

måltid mer enn sitagliptin, og ser i tillegg ut til å ha en gunstigere effekt på insulinresistens (HOMA-IR). Bruk av rosiglitazon gir vektøkning, mens sitagliptin er vektneøytral. Rosiglitazon gir en større prosentvis økning av LDL-C, HDL-C og triglycider sammenlignet med sitagliptin. Andre bivirkninger (enn vektøkning og endringer i lipidprofil) ser ut til å opptre med tilsvarende hyppighet i behandlingsgruppene.

#### 4.1.2 Sitagliptin vs. glipizid som tillegg til metformin

En non-inferiority studie beskrevet av Nauck et al [8] sammenlignet effekt og sikkerhet av sitagliptin 100 mg (N=588) og glipizid 5 mg (med titrering av dose til maksimalt 20 mg) (N=584) daglig som tillegg til metformin hos type 2 diabetespasienter som ikke hadde oppnådd tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin monoterapi ( $\geq 1500$  mg/dag i minst 8 uker). Studien var randomisert, dobbelt blind, og hadde en varighet på 52 uker. Primært effektmål var endringer i HbA1c ved studieslutt i forhold til baseline for pasienter som oppfylte alle kriterier og fullførte studien (per protocol (PP) populasjonen). Andre parametere målt i studien var FPG<sup>7</sup>, HOMA- $\beta$ , HOMA-IR, endringer i kroppsvekt og lipidparametere. Varighet av effekt ble vurdert ved å sammenligne endringer i HbA1c mellom de to behandlingsgruppene fra uke 24 til uke 52.

Prosentandelen av PP-populasjonene med HbA1c < 7 % ved studieslutt var tilsvarende i sitagliptin- (63 %) og glipizidgruppen (59 %) (forskjell mellom gruppene: 3,9 % [95 % CI: -2,8 til 10,7]). De laveste verdiene av HbA1c ble målt i uke 24 og 30 med en påfølgende økning mot studieslutt i begge grupper. Etter 24 uker var nedgangen i HbA1c større i glipizid- enn i sitagliptingruppen. Gradvis tap av blodsukkersenkende effekt ble beregnet fra stigningstallet for kurven framstilt for HbA1c-verdier fra uke 24 til 52.

En mindre økning i HOMA- $\beta$  ble funnet i sitagliptin- sammenlignet med glipizidgruppen (10,4 % [95 % CI: 2,8 til 18,0]). Man så ingen forskjeller mellom de to gruppene for HOMA-IR. Den eneste lipidparameteren som var ulik i de to gruppene var HDL-C med en signifikant økning fra baseline i sitagliptin- sammenlignet med glipizidgruppen (2,5 % [95 % CI: 0,6 til 4,3]). Endringer i kroppsvekt fra baseline ved studieslutt var -1,5 kg for sitagliptin og +1,1 kg for glipizidgruppen (forskjell mellom gruppene: 2,5 kg [95 % CI: -3,1 til -2,0;  $p < 0,001$ ]).

Årsaker som ledet til at en pasient avbrøt studien var blant annet utilstrekkelig blodsukkersenkende effekt. Studiens grenser for tilstrekkelig effekt på FPG og HbA1c varierte og ble lavere i studiens forløp. Fra uke 18-30 ville FPG > 11,1 mmol/l føre til eksklusjon fra studien. Tilsvarende for HbA1c > 8,0 % fra uke 30-52. Av de pasienter som avbrøt studien, var det flere i sitagliptingruppen (86/202) enn i glipizid (58/172) som gjorde det fordi behandlingen ga utilstrekkelig effekt.

Andelen pasienter som opplevde bivirkninger antatt relatert til studiens legemidler var høyere i glipizidgruppen (30,3 %) enn i sitagliptingruppen (14,5 %), primært pga. flere tilfeller av

---

<sup>7</sup> Fastende plasmaglukose

hypoglykemi. I glipizidgruppen ble det også registrert to tilfeller av alvorlige bivirkninger antatt relatert til bruken av legemidlene i studien (et hjerteinfarkt og en spontan abort), mens ingen ble registrert i sitagliptingruppen. Andre bivirkninger for de to gruppene hadde sammenlignbare insidens, var milde i karakter og de fleste var antatt ikke relatert til bruk av legemidlene i studien.

Totalt sett viser studien at sitagliptin og glipizid gir en sammenlignbar nedgang i HbA1c sett over hele behandlingsperioden. Flere pasienter i sitagliptingruppen avbrøt studien pga. utilstrekkelig effekt på HbA1c sammenlignet med glipizidgruppen. Sitagliptin ser ut til å ha en bedre effekt på betacellefunksjon (HOMA- $\beta$ ) enn glipizid, mens deres effekt på insulinresistens (HOMA-IR) er lik og tilnærmet uendret i forhold til baseline ved studieslutt. Glipizid gir en numerisk vektøkning, mens sitagliptin gir numerisk vektreduksjon. Glipizid ga flere tilfeller av hypoglykemi. Andre bivirkninger i de to behandlingsgruppene hadde sammenlignbar insidens.

#### *4.1.3 Sitagliptin som monoterapi*

Studien beskrevet av Aschner et al [10] undersøker effekt og sikkerhet av sitagliptin monoterapi til pasienter med type 2 diabetes. Pasientene ble randomisert til placebo (N=253), sitagliptin 100 mg/dag (N=238) eller sitagliptin 200 mg/dag (N=250). Studien var dobbelt blind og hadde 24 ukers varighet. Effektmål var endringer fra baseline for bl.a. HbA1c, FPG og lipidprofil. HOMA- $\beta$  ble brukt for å indikere betacellefunksjon, mens HOMA-IR og "quantitative insulin sensitivity check index" (QUICKI) var mål på insulinresistens.

Sammenlignet med placebo ga både sitagliptin 100 mg/dag og 200 mg/dag signifikant nedgang i HbA1c og FPG, og en økning i HOMA- $\beta$ . Sitagliptin 100 mg/dag og 200 mg/dag ble vurdert å være tilsvarende effektive. Det ble ikke registrert noen signifikante endringer mellom behandlingsgruppene for lipidprofil, HOMA-IR eller QUICKI.

Studiens grenser for tilstrekkelig effekt på FPG varierte og ble lavere i studiens forløp. Fra uke 12-24 ville FPG >11,1 mmol/l føre til at pasienten ville få metformin i tillegg til studielegemiddel. Andelen pasienter i de ulike gruppene som fikk metformin var 20,6 % (N=52), 8,8 % (N=21) og 4,8 % (N=12) for hhv. placebo, sitagliptin 100 mg og sitagliptin 200 mg. Data registrert for pasienter etter at de hadde fått metformin inngikk kun i de presenterte resultatene for sikkerhet, ikke for effekt.

Raz et al [11] beskriver en annen studie hvor effekt og sikkerhet av sitagliptin monoterapi til pasienter med type 2 diabetes ble undersøkt. Pasientene ble randomisert til placebo (N=103), sitagliptin 100 mg/dag (N=193) eller 200 mg/dag (N=199) i en 1:2:2 ratio. Studien var dobbelt blind og hadde en varighet på 18 uker. Primært effektmål var endring i HbA1c fra baseline ved studieslutt. Sekundære effektmål inkluderte bl.a. FPG, HOMA- $\beta$ , HOMA-IR, QUICKI og lipidprofil.



Sitagliptin 100 mg/dag og 200 mg/dag ga en signifikant nedgang i HbA1c og FPG, i tillegg til en økning i HOMA- $\beta$  sammenlignet med placebo. I studien ga sitagliptin 100 mg/dag totalt sett numerisk bedre resultater enn sitagliptin 200 mg/dag. Det ble ikke observert noen signifikante effekter på HOMA-IR, QUICKI eller lipidprofil i noen av behandlingsgruppene.

Studiens grenser for tilstrekkelig effekt på FPG varierte og ble lavere i studiens forløp. Fra uke 12-18 ville FPG >11,1 mmol/l føre til at pasienten ville få metformin i tillegg til studielegemiddel. Andelen pasienter i de ulike gruppene som fikk metformin var 17,3 % (N=19), 8,8 % (N=18) og 11,7 % (N=24) for hhv. placebo, sitagliptin 100 mg og sitagliptin 200 mg. Data registrert for pasienter etter at de hadde fått metformin inngikk ikke i de presenterte resultatene for effekt, kun for sikkerhet.

Det var ingen store forskjeller i antall rapporterte bivirkninger i de ulike behandlingsgruppene i de to studiene. Det ble ikke observert alvorlige bivirkninger relatert til bruk av sitagliptin som førte til at pasienter avbrøt studien. Behandling med sitagliptin oppgis å være vektneutral.

#### **4.1.4 Sitagliptin vs. placebo som tillegg til metformin**

En studie beskrevet av Charbonnel et al [12] sammenlignet effekt av sitagliptin 100 mg (N=464) vs. placebo (N=237) i en 2:1 ratio hos type 2 diabetespasienter som ikke hadde oppnådd tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin monoterapi ( $\geq 1500$  mg/dag). Studien var randomisert, dobbelt blind, og hadde en varighet på 24 uker. Primært effektmål var endringer fra baseline i HbA1c. Sekundære effektmål var bl.a. endringer i FPG og lipidprofil. Endringer i HOMA- $\beta$  og QUICKI ble også registrert.

I placebogruppen ble det ikke observert noen signifikante endringer fra baseline for de forhåndsdefinerte effektmålene. Ved studieslutt ble det i sitagliptin- sammenlignet med placebogruppen observert en signifikant nedgang fra baseline i HbA1c (-0,67 % [95 % CI: -0,77 til -0,57;  $p < 0,001$ ]) og FPG (-0,9 mmol/l [95 % CI: -1,2 til -0,7;  $p < 0,001$ ]), mens en økning ble sett for HOMA- $\beta$  (19,5 [95 % CI: 12,9 til 26,2;  $p < 0,001$ ]) og QUICKI (0,003 [95 % CI: 0,000 til 0,007;  $p < 0,050$ ]).

Sammenlignet med placebo ga sitagliptin en signifikant nedgang i totalt kolesterol (-2,8 % [95 % CI: -5,3 til -0,4]), triglycerider (-16,9 % [95 % CI: -24,3 til -9,4]) og HDL-C (-2,0 % [95 % CI: -0,0 til -4,0]). For LDL-C var det ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene.

Studiens grenser for tilstrekkelig effekt på FPG varierte og ble lavere i studiens forløp. Fra uke 12-24 ville FPG >11,1 mmol/l føre til at pasienten ville få pioglitazon i tillegg til studielegemiddel. Andelen pasienter som fikk pioglitazon var 4,5 % (N=21) i sitagliptingruppen mot 13,5 % (N=32) i placebogruppen. Data registrert for pasienter etter at de hadde fått pioglitazon inngikk ikke i de presenterte resultatene for effekt.

Totalt sett var andelen pasienter som rapporterte bivirkninger sammenlignbar i de to behandlingsgruppene. Ingen pasienter avsluttet studien som følge av alvorlige bivirkninger antatt knyttet til studiens legemidler. Behandling med sitagliptin oppgis å være vektnøytral.

## 5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SITAGLIPTIN (JANUVIA)

I dette kapitlet vil vi gi en kort beskrivelse av den legemiddeløkonomiske analysen slik den fremstår i refusjonssøknaden. En nærmere diskusjon av ulike momenter ved analysen, og Legemiddelverkets kommentarer til analysen, fremsettes i kapittel 6.

Refusjonssøker har i den opprinnelige refusjonssøknaden foretatt to cost-effectiveness-analyser der behandling med sitagliptin + metformin (fra nå kalt sitagliptin) sammenlignes med henholdsvis:

- Behandling med rosiglitazon + metformin (fra nå kalt rosiglitazon).
- Behandling med sulfonylurea + metformin (fra nå kalt sulfonylurea).

Blåreseptnemnda mente at behandling med insulin også kan sies å være et relevant sammenligningsalternativ til sitagliptin (Se 6.1.1). Refusjonssøker inkluderte derfor også, på forespørsel fra Legemiddelverket, kombinasjonsbehandling med NPH insulin og metformin som et sammenligningsalternativ. Dermed sammenlignes også behandling med sitagliptin + metformin med:

- Behandling med NPH insulin + metformin (fra nå kalt NPH insulin).

Analysene omfatter behandling av pasienter hvor tilfredsstillende effekt ikke er oppnådd med metformin monoterapi og metformin i kombinasjon med sulfonylurea.

I samråd med refusjonssøker, velger Legemiddelverket å se bort fra sammenligningen med sulfonylurea, da det søkes om refusjon for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med en kombinasjon av metformin pluss sulfonylurea eller får uakseptable bivirkninger med sulfonylureapreparater eller en kombinasjon av disse. Sulfonylureabehandling er således et tilbakelagt stadium for pasientene det søkes om refusjon for.

Vi velger også å se bort fra analysen som sammenligner sitagliptin med NPH insulin i beskrivelsen av den legemiddeløkonomiske analysen for sitagliptin. Begrunnelsen for dette er gitt nærmere i 6.1.2.

Dermed er det analysen som sammenligner sitagliptin med rosiglitazon som beskrives i dette kapitlet. Utgangspunktet for analysen er at behandling med sitagliptin gir økt overlevelse og en økning i antall kvalitetsjusterte leveår sammenlignet med rosiglitazon. Modellens endepunkter er livslengde målt i år og helserelatert livskvalitet målt i QALY<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> QALY: Quality Adjusted Life Years – kvalitetsjusterte leveår

## 5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Som underlag for beregningene benyttes en discrete-event-modell med Monte Carlo-simulering. Enkeltpasienter med baselinekarakteristika fra RECAP-DM [13] kjøres individuelt gjennom modellen. Risiko for komplikasjoner beregnes vha risikoligningene fra UKPDS 68<sup>9</sup> [14]. Effektdata hentes fra kliniske studier. Endring i HbA1c-verdi er simulert for individene som kjøres gjennom modellen avhengig av hvilket behandlingsregime pasienten er på og utgangsnivå på HbA1c. Endring i HbA1c er basert på en tilfeldig trekning fra en normalfordeling. Gjennomsnitt og standardavvik er hentet fra kliniske studier. Diverse antagelser gjøres om for eksempel effekt over tid og varighet av bivirkninger. Modellen er delt inn i sykler av seks måneders varighet.

### 5.1.1 Datagrunnlag

Estimatene på effekt og bivirkninger tar utgangspunkt i data fra studie P801 [7] (beskrevet i 4.1.1) der effekten av sitagliptin + metformin sammenlignes med effekten av rosiglitazon + metformin. Studien har en varighet på 18 uker. I den legemiddeløkonomiske modellen antas det et gradvis tap av legemidlenes blodsukkersenkende effekt. Tap av blodsukkersenkende effekt vil gi en økning i HbA1c. Økningen i HbA1c er beregnet fra målinger gjort i Nauck et al [8] der effekt og sikkerhet av sitagliptin + metformin og glipizid + metformin sammenlignes (beskrevet i 4.1 og 4.1.2.). Det antas at raten er lik for rosiglitazon siden annen data ikke foreligger.

### 5.1.2 Risiko for komplikasjoner og pasientprofiler

Risiko for ulike komplikasjoner forbundet med diabetes er beregnet med bakgrunn i risikoligningene i UKPDS 68 [14]. I 2007 ble nye sikkerhetsdata for rosiglitazon publisert, og for å justere for antatt økt risiko for hjerte- karhendelser, endrer refusjonssøker risiko for hjertesvikt for rosiglitazon basert på data fra PROactive-studien [15] Dette var en studie som så på effekten av pioglitazon på makrovaskulære hendelser ved type 2 diabetes. I modellen er dette inkorporert ved å multiplisere den relative risikovariabelen (1,38 for rosiglitazon, 1 for sitagliptin (ingen økt risiko)) med den absolutte risikoen for hjertesvikt hentet fra UKPDS risikoligningene.

Pasientprofiler er hentet fra RECAP-DM [13] (se Tabell 6).

---

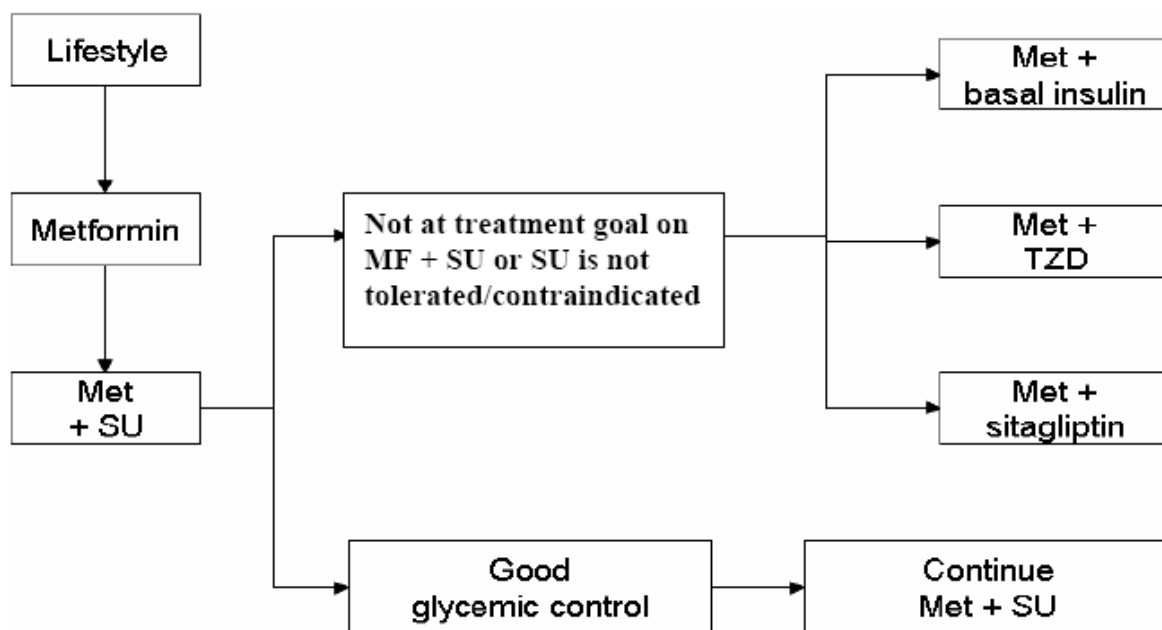
<sup>9</sup> UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study

Tabell 6 Pasientkarakteristika hentet fra RECAP-DM

Patient Characteristics (RECAP-DM)	Males	Females
Patient age, year	60,78	62,53
Age at diagnosis of diabetes	52,95	54,37
Duration of diabetes, year	7,83	8,16
Gender, % male	51,8	48,2
HbA1c (%)	8,13	8,01
LDL-C (mmol/L)	3,07	3,10
HDL-C (mmol/L)	1,19	1,39
Total cholesterol	5,23	5,32
Systolic blood pressure (mmHg)	139,50	141,20
Weight (kg)	92,96	84,19
Height (m)	173,14	160,38
Smoker (%)	0	0
Ethnicity (1=Afro-Caribbean, 0 for Caucasian or Asian-Indian)	0	0
History of PVD at diagnosis	No	No
Atrial fibrillation at diagnosis	No	No
History of ischemic heart disease (age if yes)	No	No
History of MI (age if yes)	No	No
History of CHF (age if yes)	No	No
History of stroke (age if yes)	No	No
History of amputation (age if yes)	No	No
History of blindness (age if yes)	No	No
History of renal failure (age if yes)	No	No

### 5.1.3 Behandlingsstrategi

Det antas at pasientene følger behandlingsstrategi som i figur 1:



Figur 1 Strategi i diabetesbehandlingen

Alle pasientene starter med behandling med metformin i modellen. Dersom man ikke når behandlingsmålet (i analysen definert som HbA1c < 8 %), vil man gå over til neste trinn i behandlingen (metformin + sulfonylurea). Dersom HbA1c igjen overstiger 8 %, vil man gå over til neste trinn (metformin + rosiglitazon, metformin + NPH insulin eller metformin + sitagliptin). Neste trinn vil være metformin + intensivert insulinbehandling (ikke inkludert i figuren).

### 5.1.4 Antagelser om effekt og ekstrapolering av data

Generelt sett ble det antatt at de relevante effektene varer så lenge pasienten behandles med et av behandlingsalternativene og at effekten avtar umiddelbart etter at en pasient slutter å bruke behandlingsalternativet eller endrer til en annen behandling.

I analysen tas det utgangspunkt i at reduksjonen i HbA1c avhenger av utgangsnivå på HbA1c, og refusjonssøker stratifiserer data etter ulike utgangsnivåer på HbA1c. Det antas at jo høyere utgangsverdien på HbA1c er, jo større er den initielle nedgangen i HbA1c. Refusjonssøker

henter disse dataene fra studie P801 [7]. Tabellen viser data for HbA1c-reduksjon etter 18 uker (ved studieslutt)<sup>10</sup>.

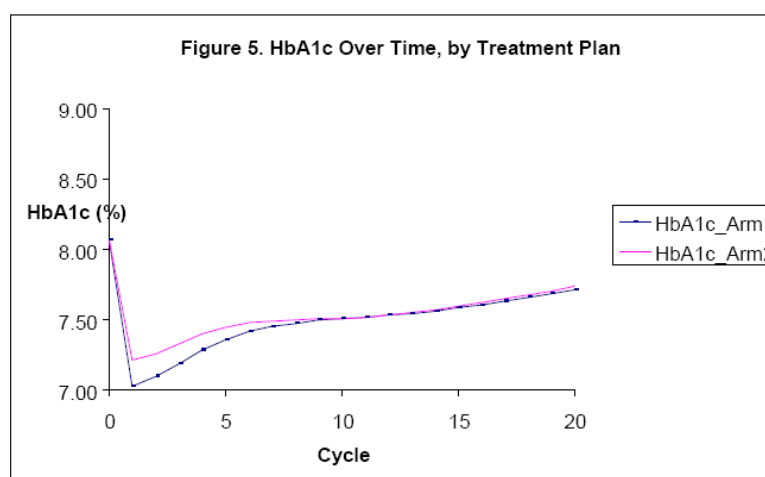
**Tabell 7 Efficacy (HbA1c) of Januvia 100 mg vs rosiglitazone 8 mg in patients with inadequate glycemic control with metformin monotherapy**

Baseline HbA1c (%)	JANUVIA + metformin*	Rosiglitazone + metformin*
< 7%	0,460 (0,32)	0,10 (0,49)
7-8%	0,630 (0,39)	0,77 (0,46)
8-9%	1,040 (0,87)	0,86 (0,76)
> 9%	1,640 (1,18)	1,98 (1,26)

\* Statistical Report for P801 (Appendix 8)

Det antas at HbA1c øker med en konstant rate etter en initiell nedgang. Økningen er beregnet fra målinger gjort i sitagliptin-gruppen fra behandlingsuke 24 til 52 (studieslutt) i studien beskrevet av Nauck et al [8], der effekt og sikkerhet av sitagliptin + metformin og glipizid + metformin sammenlignes. Raten antas å være konstant også utover studieperioden (på 52 uker). Det antas videre at raten er lik for rosiglitazon som for sitagliptin siden annen data ikke foreligger.

Figur 2 er hentet fra resultatene i modellen. Den viser HbA1c-nivå for sitagliptin (Arm 1) og rosiglitazon (Arm 2). Vi ser at vi finner en initiell nedgang for begge behandlingsarmene, etterfulgt av en økning. I figuren ser det ut til at den initielle nedgangen i HbA1c-nivå er større for sitagliptin enn for rosiglitazon.



**Figur 2 Projected HbA1c path for treatment strategies with (HbA1c\_Arm1) and without sitagliptin (HbA1c\_Arm2) for the first 10 years. Each cycle represents 6 months.**

<sup>10</sup> Tabellforklaring: For pasienter som behandles med Januvia + metformin med en utgangsverdi på HbA1c på under 7 %, er nedgangen i HbA1c på gjennomsnittlig 0,46 % (dvs. fra for eksempel 6 % til 5,54 %). For pasienter på samme behandling med en utgangsverdi på mellom 8 og 9 %, er nedgangen på 1,04 %.

Endringer i total kolesterol, HDL-kolesterol, kroppsvekt, blodtrykk og andre bivirkninger antas å inntreffe umiddelbart etter igangsetting av behandling og å være konstant så lenge behandling med legemiddelet pågår.

### 5.1.5 Nytteverdier

I modellen tas det hensyn til tap av livskvalitet grunnet komplikasjoner. Nyttetap knyttet til de ulike komplikasjonene er hentet fra UKPDS 62 [16]. Her benyttes det mål på tap av nytte fremkommet ved besvarelser av EQ-5D fra 3192 pasienter som inngikk i UKPDS-studien i 1997. Data på tap av livskvalitet ved hypoglykemi er hentet fra Lundkvist et al [17], mens data på tap av livskvalitet grunnet endring i BMI er hentet fra NICE obesity guidelines [18]. I tillegg tas det hensyn til tap av livskvalitet som følge av økende alder.

**Tabell 8 Effekt på nytte – makro- og mikrovaskulære komplikasjoner**

Komplikasjon	Effekt på Livskvalitet Marginal effekt (95 % KI)	Referanse (kommentarer)
Ingen komplikasjon	0,785	Clarke UKPDS 62 (27)
<b>Makrovaskulære komplikasjoner</b>		
Hjerteinfarkt	-0,055 (-0,067, - 0,042)	Clarke UKPDS 62 (27)
IHD	-0,090 (-0,126, - 0,054)	Clarke UKPDS 62 (27)
CHF	-0,108 (-0,169, - 0,048)	Clarke UKPDS 62 (27)
Slag (non-fatal)	-0,164 (-0,222, - 0,105)	Clarke UKPDS 62 (27)
<b>Mikrovaskulære komplikasjoner</b>		
Nyresvikt (Retinopati)	-0,265	Kiberd BA et al. BMJ 1995 (31)
Amputasjon (Neuropati)	-0,280 (-0,389, - 0,170)	Clarke UKPDS 62 (27)
Blindhet (ett øye)	-0,074 (-0,252, - 0,124)	Clarke UKPDS 62 (27)

**Tabell 9 Effekt på nytte - hypoglykemi og BMI**

Komplikasjon	Effekt på Livskvalitet	Referanse (kommentarer)
Hypoglykemi *SD	-0,07 (+/-0,27)*	1st syklus. Lundkvist 2005 (32)
<b>Vekt: Tap av livskvalitet per kilo endring fra utgangsnivået for BMI / kjønn</b>	<b>Kvinner (Menn)</b>	
BMI (min/maks) 23 - 28	-0,003676 (-0,000617)	Obesity Guidelines NICE 2006
BMI (min/maks) 28 - 35	-0,002094 (-0,001762)	Obesity Guidelines NICE 2006
BMI (min/maks) 35 - 44	-0,001224 (+0,002055)	Obesity Guidelines NICE 2006

**Tabell 10 Effekt på nytte - alder**

Age (min)	Age (Max)	QALY Weights <sup>a)</sup>
0	49	1
50	64	0,9
65	74	0,79
75	84	0,63
85	100	0,63

<sup>a)</sup> Zethraeus, Johannesson, Jonsson, Int J Technol Assess Health Care, 1999

## 5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

Økt overlevelse for sitagliptin sammenlignet med rosiglitazon beregnes til å være 0,021 år (ca. 7,7 dager). Antall vunne QALY beregnes til å være 0,048 ved behandling med sitagliptin sammenlignet med rosiglitazon.

## 5.3 Kostnader

Analysen tar et norsk helsetjenesteperspektiv og reflekterer også pasientenes egenandeler og kostnader til legemidler. Estimaten på behandlingsmønster, ressursbruk og enhetskostnader er basert på informasjon fra Norge.

### 5.3.1 Direkte kostnader

I søknaden inkluderes direkte kostnader knyttet til diabetes og kostnader knyttet til komplikasjoner ved diabetes. Eksempler på slike kostnader er legemiddelkostnader, sykehuskostnader og primærhelsetjenestekostnader.

#### Kostnader knyttet til normal oppfølging av diabetes:

Her inkluderes konsultasjon hos fastlege og spesialist, kardiovaskulær forebyggende behandling (antar at 25 prosent av pasientene behandles med statiner og antihypertensiva) og måling av HbA1c, totalkolesterol og mikroalbuminuri.

#### Kostnader knyttet til ulike komplikasjoner ved diabetes:

*Iskemisk hjertesykdom:* sykehusbehandling (terapeutiske perkutane kardiovaskulære prosedyrer og bypass) og legemiddelbehandling (statiner og antihypertensiva).

*Hjerteinfarkt:* sykehusbehandling og legemiddelkostnader

*Hjertesvikt:* legemiddelkostnader, oppfølging hos lege, ved akutt hjertesvikt påløper også kostnader knyttet til ambulanse.

*Slag:* sykehusbehandling, rehabiliteringskostnader.

*Amputasjoner:* sykehuskostnader, oppfølging, etterbehandling, proteser.

*Blindhet:* undersøkelser og oppfølging, oppfølging hos øyespesialist, kurs for blinde/svaksynte, sykehjemsplass.

*Nyresvikt:* sykehusbehandling, dialyse, transplantasjon.

*Død:* Benyttet DRG for død ved hjerteinfarkt for alle dødsfall utenom død ved slag og død ved diabetes.



*Hypoglykemi*: sykehusbehandling og legemiddelkostnader.

Kostnader knyttet til bivirkninger:

Kostnader knyttet til behandling av hypoglykemi inkluderes i analysen. Det beregnes en kostnad på NOK 473 per episode. Kostnader knyttet til behandling av andre bivirkninger er ikke inkludert i analysen.

Legemiddelkostnader:

Refusjonssøker benytter følgende legemiddelpriser i analysen (Tabell 11):

**Tabell 11 Legemiddelkostnader benyttet i analysen**

	Kostnad per dag AUP -moms	Kostnad per dag AIP	Daglig dose benyttet til å beregne kostnaden	Kommentarer	Kilde
Metformin	1,90	1,10	2000 mg	1000 mg / 60 tabletter	SLV 2007
Sulfonylurea (Glipizid)	1,40	0,90	10 mg	5 mg/ 100 tabletter	SLV 2007
Rosiglitazon	12,87	11,56	6 mg	4 mg/ 56 tabletter,	SLV 2007
Rosiglitazon (startdose)	8,58	7,71	4 mg	4 mg/ 56 tabletter,	SLV 2007
Rosiglitazon opptitrert dose	13,97	12,37	8 mg	8 mg/ 28 tabletter,	SLV 2007
Sitagliptin	12,87	11,99	100 mg	100 mg/98 tabletter	SLV 2007
Basal Insulin i kombinasjon med metformin	14,73	12,10	70 IE	100 IE 5*3 ml Insulatard NN (19,20)	SLV 2007
Insulin alene	21,32	18,56	100 IE Novorapid NN Humalog Mix	100 IE 5*3 ml	SLV 2007

I tabellen ser det ut til at prisen på sitagliptin (100 mg)<sup>11</sup> er lik prisen på rosiglitazon (6 mg) og lavere enn prisen på insulin i kombinasjon med metformin. Dette kommenteres nærmere i 6.1.10.

### 5.3.2 Indirekte og ubestemte kostnader

Refusjonssøker har satt indirekte kostnader til NOK 0 grunnet mangel på data. Unntaket er kostnader i forbindelse med amputasjon. Her er data hentet fra Tennvall [19], en svensk artikkel der de totale kostnadene knyttet til amputasjon ved diabetes er forsøkt kartlagt. Refusjonssøker har hentet kostnadsdata fra artikkelen, og justert det til norske 2007-kroner. Kostnaden er i modellen benyttet som en engangskostnad ved amputasjon.

<sup>11</sup> Tilbudt refusjonspris

### 5.3.3 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer

Den inkrementelle kostnaden ved behandling med sitagliptin sammenliknet med rosiglitazon beregnes til å være NOK -1 674 (dvs. en kostnadsbesparelse).

Dataene i Tabell 12 er hentet fra søknaden og viser kostnadene brutt ned på de ulike komponentene<sup>12</sup>. Tabellen viser at direkte kostnader knyttet til ulike komplikasjoner/hendelser og behandlingkostnader utgjør størsteparten av totale kostnader for begge alternativene. Disse kostnadene utgjør henholdsvis 71 og 27 prosent av totalkostnadene for begge behandlingalternativene.

**Tabell 12 Kostnader fordelt på ulike komponenter**

	Sitagliptin (Arm 1)		Rosiglitazone (Arm 2)		Difference (Arm1 - Arm2)	
	Per Patient		Per Patient		Per Patient	
	Undiscounted	Discounted	Undiscounted	Discounted	Undiscounted	Discounted
<b>RxCost</b>	108 485,0	<b>764 98,8</b>	109 179,1	<b>7 7087,0</b>	-694,1	<b>-588,2</b>
<b>HS Dir Cost</b>	317387,4	<b>199 548,0</b>	318 660,6	<b>200 393,0</b>	-1 273,2	<b>-845,0</b>
<b>HS Ind Cost</b>	0,0	<b>0,0</b>	0,0	<b>0,0</b>	0,0	<b>0,0</b>
<b>AE Cost</b>	7 556,2	<b>5 062,5</b>	7 827,3	<b>5 303,1</b>	-271,1	<b>-240,6</b>
<b>Total C</b>	433 428,7	<b>281109,3</b>	435 667,1	<b>282 783,1</b>	-2 238,4	<b>-1 673,8</b>

### 5.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet – Resultater fra analysen

Tabellen nedenfor presenterer resultatene fra analysen. Refusjonssøker beregner en kostnadsbesparelse ved behandling med sitagliptin sammenlignet med rosiglitazon. I tillegg beregnes en økning i leveår og QALY. Dermed konkluderes det med at sitagliptin er det dominante alternativet sammenlignet med rosiglitazon.

**Tabell 13 Resultater**

	Leveår	QALY	Kostnader	ICER/Leveår	ICER/QALY
<b>Sitagliptin vs rosiglitazon</b>	<b>0,021</b>	<b>0,048</b>	<b>-1 674</b>	<b>Dominant</b>	<b>Dominant</b>
Sitagliptin	11,560	5,998	281 109	-	-
Rosiglitazon	11,539	5,951	282 783	-	-

<sup>12</sup> RxCost: Behandlingskostnader (aktuelt legemiddel og normal oppfølging), HS Dir Cost: Direkte kostnader knyttet til komplikasjoner/hendelser, HS Ind Cost: Indirekte kostnader knyttet til komplikasjoner/hendelser, AE Cost: Kostnader knyttet til bivirkninger.

## 5.5 Sensitivitetsanalyse

Refusjonssøker foretar enveis sensitivitetsanalyser og endrer variabler som pris/dosering på rosiglitazon, årlig økning i HbA1c, vektøkning, tap i livskvalitet grunnet ulike komplikasjoner, aldersspesifikke QALY, andel røykere og kostnader knyttet til komplikasjoner. Sensitivitetsanalysene viser at resultatene er lite sensitive til endringer i enkeltvariabler.

På oppfordring fra Legemiddelverket, utvidet refusjonssøker sensitivitetsanalysen til å inkludere flere variabler. De nye sensitivitetsanalysene inkluderte blant annet diskonteringsrate, endring i QALY grunnet de enkelte komplikasjonene, nyttetap knyttet til behandling med insulin, kostnader knyttet til de enkelte komplikasjonene, UKPDS risikorater, terskelverdien på HbA1c<sup>13</sup> og effekt på HbA1c. Også denne utvidede analysen viser at resultatene er lite følsomme for endringer i variablene som endres. Refusjonssøker beregner at sitagliptin er dominant ved de utførte endringene i alle parameterne med unntak av tilfellet der effektprofilen til sitagliptin settes lik den til rosiglitazon. I det tilfellet beregnes en inkrementell kostnad per QALY på NOK 10 083.

Refusjonssøker utførte også en probabilistisk sensitivitetsanalyse. Det ble antatt normalfordeling for gjennomsnittlig initiell respons og koeffisienten på varighet av effekt. Det er benyttet 1000 bootstraper av risikoligningene hentet fra UKPDS. Refusjonssøker konkluderer med at 92 prosent av punktestimatene i scatter-plotet befinner seg i den sørøstlige kvadranten (dvs. lavere kostnader og høyere effekt). CEAC-kurven som fremkommer av analysen viser at det er stor sannsynlighet for at preparatet er kostnadseffektivt.

## 6 DISKUSJON

### 6.1 En totalvurdering

Legemiddelverket mener den foreliggende legemiddeløkonomiske analysen er uoversiktlig og lite tilgjengelig. Det er tidvis vanskelig å finne samsvar mellom søknad, den legemiddeløkonomiske analysen og selve modellen. I tillegg er kildehenvisningene utilstrekkelige. Det var også uklarheter knyttet til sammenligningsalternativ, og søknaden ble unødvendig komplisert ved at sammenligningen med sulfonylurea i stor grad ble inkludert i søknaden på tross av at firma hevdet at det ikke var et reelt referansealternativ til sitagliptin. Firma har dessuten, i møter og i flere brev, fått muligheten til å oppklare tillegsspørsmål knyttet til søknaden, uten at alle spørsmålene har blitt besvart på en tilfredsstillende måte.

---

<sup>13</sup> Dvs. nivået på HbA1c der man bytter fra én type behandling til en annen.

### **6.1.1 Sammenlikningsgrunnlag**

I følge Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser, bør behandlingstiltakene som velges som referansealternativ enten være den mest brukte eller den billigste behandlingen. Andre referansealternativer kan brukes i tillegg.

I følge data fra Reseptregisteret, fikk om lag 8 000 pasienter glitazoner på blå resept i 2006. Dette er en liten andel av type 2 diabetes-pasienter i Norge (70.000-100.000 diagnostiserte pasienter jmf. 3.1.3). Legemiddelverket vil starte med en revurdering av refusjonsstatus for glitazonene i første halvdel av 2008. Denne revurderingen har bakgrunn i nye data på effekt og bivirkninger, og usikkerhet knyttet til glitazonenes kostnadseffektivitet og plass i behandlingen.

Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet knyttet til antall pasienter som er aktuelle for sitagliptinbehandling. Det er vanskelig å si hvilken plass sitagliptin kommer til å få i behandlingen av type 2 diabetespasienter. I tillegg er det usikkerhet knyttet til behandling med glitazoner. Det er også vanskelig å anslå hvor stor andel av sitagliptinpasientene som ellers ville blitt behandlet med insulin. Det antas også at type 2 diabetes i Norge i dag er underdiagnostisert, og at mange dermed ikke mottar behandling. Med økt fokus på og økt kunnskap om sykdommen, er det rimelig å anta at antall pasienter som blir behandlet for type 2 diabetes vil øke i årene som kommer.

Sitagliptins referansealternativ ble diskutert i Blåreseptnemnda. Nemnda mente at glitazonene var relevante sammenligningsalternativer til sitagliptin, men at insulin vil kunne anses å være et alternativ til sitagliptin for pasienter der man vurderer en overgang fra andre perorale medikamenter til injeksjoner. Legemiddelverket ba derfor om at kombinasjonsbehandling med metformin + NPH insulin ble inkludert som et referansealternativ i analysen.

### **6.1.2 Analysen som benytter NPH insulin som sammenligningsgrunnlag**

Analysen som sammenligner sitagliptin med NPH insulin er en sterkt forenklet analyse som har en rekke mangler. Det er foretatt flere forenklede antagelser om blant annet effekt og bivirkninger uten at disse antagelsene er tilstrekkelig begrunnet. Det er heller ikke i tilstrekkelig grad tatt hensyn til Legemiddelverkets retningslinjer for refusjonssøknader og legemiddeløkonomiske analyser. Det er blant annet ikke foretatt sensitivitetsanalyser, selve modellen med nye input er ikke vedlagt og det mangler en utførlig beskrivelse av kostnadskomponentene som inngår i analysen.

Firma har også unnlatt å ta hensyn til innspill Legemiddelverket har hatt på direkte spørsmål om utforming av analysen og innhenting av data underveis i utarbeidelsen av analysen. Dette gjelder blant annet valg av studier. Det er foretatt en indirekte sammenligning grunnet mangel på studier som direkte sammenligner sitagliptin og NPH insulin. Her henter refusjonssøker effektdata for sitagliptin fra Nauck et al [8], der effekten av sitagliptin + metformin sammenlignes med effekten av glipizid + metformin. Effektdata for NPH insulin er hentet fra

Yki-Järvinen et al [9]. Denne studien sammenlignet effekten av metformin + insulin glargin og metformin + NPH insulin. Dette var en studie med relativt få pasienter (n=110, hvorav 49 ble behandlet med NPH insulin), og med en varighet på 36 uker. Pasientene skiller seg fra pasientene i RECAP-DM [13] og i Nauck et al [8] når det gjelder baselinekarakteristika. Legemiddelverket påpekte at når man ikke har direkte sammenlignende studier, må man gjøre en indirekte sammenligning, og at det i den sammenheng er viktig å gjøre et systematisk litteratursøk og forklare hvordan sammenligningen og søket er gjort. I tillegg må det benyttes tydelige kildehenvisninger i modell og analyse, og valg av data må begrunnes. Dette er ikke gjort.

Legemiddelverket anbefalte også, i den grad det ikke er mulig å finne gode data på faktisk insulindosering i klinisk praksis, å benytte seg av kliniske eksperter på området. I den sammenheng ble det presisert at det er nødvendig å rådføre seg med flere eksperter og at Legemiddelverket ønsker å få dokumentasjon på kommunikasjonen med ekspertene slik at det er mulig å etterprøve konklusjonene i analysen. Slik dokumentasjon er ikke fremlagt Legemiddelverket.

På bakgrunn av analysen og dokumentasjonen som foreligger, er det ikke grunnlag for å konkludere i spørsmålet om sitagliptin er et kostnadseffektivt alternativ til NPH insulin. Dersom refusjonssøker kan dokumentere at sitagliptin er et kostnadseffektivt alternativ til NPH insulin, imøteser Legemiddelverket gjerne en ny refusjonssøknad der dette analyseres på en tilfredsstillende måte.

Diskusjonen i dette kapittelet vil derfor dreie seg om analysen som sammenligner sitagliptin og rosiglitazon. Der ikke annet er presisert, er det elementer ved denne analysen som diskuteres.

### **6.1.3 Behandlingsstrategi**

På bakgrunn av NSAMs<sup>14</sup> handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis [3] og diskusjon med kliniske eksperter innen endokrinologi, anser Legemiddelverket behandlingsstrategien som relevant for pasienter med type 2 diabetes i Norge i dag.

### **6.1.4 Intervensjonsmål – terskelverdi HbA1c**

I refusjonssøknaden benyttes det en terskelverdi på HbA1c på 8 %. Nasjonale anbefalinger [3] tilsier at man endrer behandling ved en HbA1c-verdi på over 7 % for pasienter <80 år (se 3.3.3). Refusjonssøker argumenterer for at verdien på 8 % i så måte er et konservativt mål på terskelverdien. Refusjonssøker foretar en enveis sensitivitetsanalyse der man ser på endringer i resultatene ved en endring i terskelverdien. Sensitivitetsanalysen viser at resultatene påvirkes lite av en endring i terskelverdien.

---

<sup>14</sup> NSAM – Norsk Selskap for Allmennmedisin

### 6.1.5 Modellbruk

Refusjonssøker benytter en modell på pasientnivå med Monte Carlo-simulering. Enkeltpasienter med baselinekarakteristika fra RECAP-DM [13] kjøres individuelt gjennom modellen. Risiko for komplikasjoner beregnes vha risikolikningene fra UKPDS 68 [14]. Effektdata hentes fra kliniske studier. Diverse antagelser (se kapittel 5) gjøres om for eksempel effekt over tid og varighet av bivirkninger. Generelt mener Legemiddelverket firma burde hatt bedre henvisning til kilder og begrunnet bruk av input (eks. kliniske data) i søknaden. Koblingen mellom modell, søknad, legemiddeløkonomisk analyse og beskrivelse av studier og effektdata burde vært bedre forklart.

### 6.1.6 Pasientkarakteristika

Det er usikkerhet knyttet til hvor representative pasientdataene er. Pasientkarakteristika er hentet fra RECAP-DM [13]. Dette er en upublisert studie på voksne pasienter behandlet med metformin i kombinasjon med sulfonylurea eller glitazon foretatt i syv europeiske land, deriblant Norge. Blåreseptnemnda ble forespurt om pasientkarakteristika benyttet i analysen kunne sies å være representative for type 2 diabetes-pasienter i Norge. Nemnda mente pasientgrunlaget skilte seg en del fra gjennomsnittet for type 2 diabetes-pasienter i Norge i dag. Det ble blant annet trukket fram at alderen antas å være noe lavere, BMI antas å være høyere, og gjennomsnittlig HbA1c ser ut til å være høyere enn forventet i en norsk diabetes mellitus type 2-populasjon. I tillegg er røykere og personer med diabetes som allerede har historie av sykdommer og komplikasjoner ekskludert fra pasientmaterialet i analysen.

Legemiddelverket mener det er usikkert i hvor stor grad pasientprofilene som benyttes i analysen er representative for pasienter som er aktuelle for behandling med sitagliptin i Norge i dag. Profilene skiller seg i tillegg ut fra pasientene som inngår i de kliniske studiene. Endringer i pasientprofiler vil sannsynligvis ha innvirkning på resultatene av analysen, men det er, med foreliggende dokumentasjonsgrunnlag, vanskelig å si *hvordan* dette vil slå ut på resultatene. Refusjonssøker har ikke inkludert ulike endringer i pasientprofiler i sensitivitetsanalysene.

### 6.1.7 Risiko for komplikasjoner

Risiko for ulike komplikasjoner forbundet med diabetes ble beregnet med bakgrunn i risikoligningene i UKPDS 68 [14]. UKPDS var en randomisert klinisk studie som sammenlignet intensiv vs. tradisjonell diabetesbehandling for pasienter med type 2 diabetes i Storbritannia. UKPDS varte fra 1977 til 1997. Det er usikkerhet knyttet til i hvilken grad det er rimelig å anta at styrken på de sammenhengene man observerte i UKPDS gjelder for norske pasienter i dag. F.eks har risikoen for å dø av hjertekarsykdom blitt sterkt redusert i Norge fra 1991 til 2004. Blåreseptnemnda ble forespurt om hvor representative risikoligningene fra UKPDS er for en norsk befolkning. Nemnda påpekte at det ikke er kjent i hvor stor grad risikoligningene fra UKPDS er direkte overførbare til en norsk diabetespopulasjon i dag, men at UKPDS generelt sett er det beste datamaterialet som er tilgjengelig på området. I tillegg ble det påpekt at UKPDS i vitenskapelig sammenheng er benyttet som referansepopulasjon og er

internasjonalt anerkjent som sådan. Det ble videre bemerket at det ville være nødvendig med store norske befolkningsstudier dersom man skal kunne si noe mer om situasjonen i Norge per i dag. Legemiddelverket ønsker å påpeke at bruk av risikolikningene fra UKPDS ikke er uproblematisk når man skal modellere effekter på en norsk diabetespopulasjon i dag, men aksepterer likevel bruken, da det per i dag synes å være er det beste tilgjengelige dokumentasjonsgrunnlaget.

Refusjonssøker foretar også en enveis sensitivitetsanalyse der UKPDS-risiko reduseres med 50 prosent for analysen som sammenligner sitagliptin og rosiglitazon. Analysen viser at dette har liten innvirkning på resultatene.

Refusjonssøker justerer risiko for hjertesvikt for rosiglitazon basert på data fra PROactive-studien [15], en studie som ser på effekten av pioglitazon på makrovaskulære hendelser ved type 2 diabetes. Den relative risikovariabelen (1,38 for rosiglitazon, 1 for sitagliptin (ingen økt risiko)) multipliseres med den absolutte risikoen for hjertesvikt hentet fra UKPDS-risikoligningene. Beskrivelsen av hvordan dette tallet er fremkommet med direkte henvisninger til studiens resultater mangler. I tillegg ser PROactive-studien på pasienter som behandles med pioglitazon, ikke rosiglitazon som benyttes som alternativ i analysen. Legemiddelverket mener denne justeringen er en for enkel tilnærming, og at det mangler en diskusjon rundt hvorvidt denne justeringen av risiko er riktig for rosiglitazon-alternativet. Det er ikke foretatt sensitivitetsanalyser der man ser direkte på denne relative risikovariabelen.

#### **6.1.8 Beregninger av nytte**

Nytteverdiene er ikke hentet direkte fra studiene effektestimaterne baserer seg på eller fra pasientpopulasjonen analysen er beregnet for. Legemiddelverket mener det er positivt at firma har benyttet seg av validerte publiserte data og metoder ved innhenting av nytteedata. Nyttverdiene i modellen er imidlertid i stor grad beregnet ut fra preferansene til en britisk befolkning. Det ville være ønskelig med data som reflekterer nytteverdiene til en norsk populasjon, men Legemiddelverket er klar over at slike data er vanskelig å oppdrive

#### **6.1.9 Kostnader**

Refusjonssøker hevder at analysen tar et norsk offentlig helsetjenesteperspektiv. Refusjonssøker inkluderer kun direkte kostnader i analysen. Indirekte kostnader er ikke inkludert, bortsett fra indirekte kostnader knyttet til amputasjoner. Når det gjelder bivirkninger, er kostnadene knyttet til disse utelatt. Et unntak er kostnader knyttet til hypoglykemi som inkluderes i analysen.

Legemiddelverket mener det er positivt at modellen er tilpasset norske kostnadsforhold. Etter forespørsel om en nærmere beskrivelse av kostnadskomponentene i modellen, har firma gitt en oversikt over hvordan disse er kalkulert og hvor data er hentet fra.

### 6.1.10 Prisbildet i dag

Tabell 11 i 5.3.1, viser legemiddelkostnader refusjonssøker benytter i analysen. Det tas i søknaden utgangspunkt i at prisen på sitagliptin er lik prisen på rosiglitazon og lavere enn prisen på NPH insulin. De aktuelle prisene er imidlertid slik at prisene på glitazonene er lavere enn prisen på sitagliptin.

Tabellen nedenfor viser priser på noen antidiabetika i dag oppgitt i AUP – mva. Refusjonssøker tilbyr en refusjonspris på sitagliptin som vil gi en kostnad per dag på NOK 12,87 (beregnet med en dosering på 100 mg per dag). Prisen per DDD for rosiglitazon og pioglitazon er hhv NOK 11,56 (beregnet som et gjennomsnitt av 4 mg og 8 mg<sup>15</sup>) og NOK 11,35. Dersom man regner med en dose på mellom 50 IE/dag og 100 IE/dag, vil prisen på NPH insulin være mellom NOK 9,46 og NOK 18,92 per dag. Vi ser dermed at den tilbudte refusjonsprisen på sitagliptin ligger noe høyere enn prisene på glitazonene og noe høyere enn lave doser NPH insulin.

Tabell 14 Priser antidiabetika (i NOK)

Virkestoff	Preparat	DDD	Dose	AUP-mva /doseenhet
Metformin	Glucophage	2000 mg		1,36
Sitagliptin	Januvia	100 mg		12,87 <sup>16</sup>
Rosiglitazon	Avandia	6 mg		11,56 <sup>17</sup>
			4 mg	8,80
			8 mg	14,33
Rosiglitazon + metformin	Avandamet		4 mg + 2000 mg	11,06
Pioglitazon	Actos	30 mg		11,35
Pioglitazon + metformin	Competact		30 mg + 1700 mg	17,17
NPH insulin	Insulatard flexpen	40 IE/dag		7,57
			50 IE/dag	9,46
			70 IE/dag	13,25
			100 IE/dag	18,92

### 6.1.11 Datagrunnlag

Analysen som sammenligner behandling med sitagliptin med behandling med rosiglitazon benytter data fra en upublisert non-inferiority-studie (P801 [7]) med relativt få pasienter (n=266 hvorav 94 ble randomisert til behandling med sitagliptin) og kort varighet (18 uker). I P801 er det uklart om pasientene bruker optimal dose metformin. På forespørsel om dokumentasjon på metformindosering i studien (oppgis kun som stabil  $\geq 1500$  mg/dag), svarte firma at analyse av metformindosering ikke inngikk i studien, så det er ikke gjort beregninger

<sup>15</sup> Dersom man ser på vektet pris på Avandia basert på salg av antall tabletter i de to styrkene i 2007 (data fra Farmastat), vil denne være NOK 12,54.

<sup>16</sup> Foreslått refusjonspris

<sup>17</sup> Gjennomsnitt av 4 mg og 8 mg



av gjennomsnittsdosene. Det er uvisst hvilken innvirkning det har på resultatene i studien, men dette kan gi et galt bilde av behandlingseffekten.

Søker antar til dels store forskjeller i blodtrykk selv om det ikke er rapportert klinisk relevante forskjeller på denne parameteren i studien. Statistisk signifikante forskjeller i lipidprofil anvendes også i modellen der det antas at rosiglitazon har en mindre gunstig effekt på disse parameterne. Tallene for lipidprofil fra P801-studien [7] brukes i risikolikningene fra UKPDS 68 [14] som benyttes for å kalkulere risiko for komplikasjoner i modellen.

I P801-studien så man en økning i LDL-C fra baseline i alle tre behandlingsgruppene etter 18 uker. Rosiglitazon ble vist å gi en større prosentvis økning sammenlignet med sitagliptin. Det anses ikke som sikkert at det foreligger en økt risiko for hjerte- og karsykdom før verdien overstiger 4,1 mmol/l [20]. Etter 18 ukers bruk var de gjennomsnittlige verdiene for sitagliptin- (2,7 mmol/l) og rosiglitazongruppen (3,1 mmol/l) dermed ikke urovekkende høye. Det antas at en høyere verdi av HDL-C og lav total kolesterol/HDL-C ratio i stor grad indikerer lav risiko for å utvikle hjerte- og karsykdom. I P801 studien så man en større prosentvis økning i HDL-C i rosiglitazongruppen enn i sitagliptingruppen. I forhold til NSAMs behandlingsmål (se avsnitt 3.3.3), er gjennomsnittlig total kolesterol/HDL-C ratio for høy i både sitagliptin- (4,2) og rosiglitazongruppen (4,7). Rosiglitazon ga også en større prosentvis økning i triglycider sammenlignet med sitagliptin. Gjennomsnittlig verdi for triglycider ved studieslutt ble oppgitt å være 1,8 mmol/l i sitagliptingruppen og 2,3 mmol/l for rosiglitazongruppen. Gjennomsnittlig verdi for triglycider var noe forhøyet i rosiglitazongruppen og oppfylt i sitagliptingruppen i hht. NSAMs behandlingsmål. I studien ser man relativt store endringer i lipidprofil fra baseline også i placebogruppen, uten at dette kan forklares nærmere.

Studien hadde ikke nok teststyrke til å vurdere de effektforskjellene på lipidverdier som ble registrert i studien, og en sikker konklusjon kan ikke dras på bakgrunn av disse dataene, noe søker også påpeker i brev til Legemiddelverket. Legemiddelverket mener at det ikke er tilstrekkelig bevist at sitagliptin har en gunstigere effekt på lipidprofilen sammenlignet med rosiglitazon som kan knyttes til en lavere risiko for å utvikle hjerte- og karsykdom.

Figur 2 i 5.1.4 viser at den initielle nedgangen i HbA1c-nivå er større for sitagliptin enn for rosiglitazon. Samtidig hevder refusjonssøker at analysen ikke antok at effekt på HbA1c er initialt større for sitagliptin enn for rosiglitazon. Legemiddelverket ba refusjonssøker forklare hvordan forskjellene mellom alternativene i Figur 2 fremkommer. Refusjonssøker argumenterer for at mange individer med ulike utgangsnivåer på HbA1c kjøres gjennom modellen, og at dette gir opphav til forskjeller i HbA1c-nivå over tid. Legemiddelverket mener at foreliggende dokumentasjon ikke kan forklare hvorfor modellen gir de resultater på HbA1c som er illustrert i figuren.

Når det gjelder stratifisering av HbA1c-endring ut fra baselinenivå benyttet i søknaden (jf Tabell 7), kan Legemiddelverket ikke finne igjen data på dette i studieprotokollen selv om protokollen er oppgitt som referanse. Refusjonssøker argumenterer med at tallene skiller seg fra de som er oppgitt i protokollen fordi tallene i søknaden utelukker pasienter som ikke fullførte studien. Refusjonssøker hevder å ha benyttet data for ”completers population”, dvs pasienter som har fullført studien, det er således en subanalyse av data rapportert i studieprotokollen. Å foreta en slik subanalyse *kan* føre til at effekten av behandlingen overvurderes. Legemiddelverket har ikke mottatt dataene for ”completers population”.

Dokumentasjonsgrunnlaget for sitagliptin består av relativt korte studier. Det mangler også studier på harde endepunkter, så som effekt på mikro- og makrovaskulære komplikasjoner. Datagrunnlaget for sitagliptin ble diskutert i Blåreseptnemnda, og nemnda påpekte også problemet med manglende langtidsdata på blant annet effekt, reduksjon i mikrovaskulære komplikasjoner og sikkerhet.

I legemiddelanmeldelsen for sitagliptin [6] står det:

*”Sitagliptin har vært undersøkt som enkeltbehandling, som tillegg til metformin eller pioglitazon, samt i kombinasjonsbehandling hvor metformin/sitagliptin ble sammenlignet med metformin/sulfonylurea... Relativt få eldre deltok i studiene, og det foreligger ikke data fra pasienter under 18 år. Maksimal behandlingstid var ett år.*

*Både alene og som kombinasjonsbehandling reduserer sitagliptin HbA1c med mellom 0,5 og 0,9 %-poeng i forhold til placebo. Dette er moderat sammenlignet med andre antidiabetika.”*

#### **6.1.12 Bivirkninger**

Bivirkninger er kun inkludert på kostnadssiden når det gjelder hypoglykemi. Når det gjelder nyttesiden, tas det hensyn til tap av livskvalitet grunnet bivirkningene hypoglykemi og vekt.. Andre bivirkninger inkluderes ikke i analysen verken under kostnader eller nytte. Det kan sies å være en svakhet ved analysen. Imidlertid viser ikke P801 store ulikheter i bivirkningsprofil mellom de ulike behandlingsgruppene. Enveis sensitivitetsanalysene viser at resultatene ikke er spesielt følsomme for endringer i nytteverdier i forbindelse med hypoglykemi og vekt.

Refusjonssøker argumenterer for at vekttoppgangen behandling med rosiglitazon gir, fører til en økt risiko for hjerte- karhendelser og dermed lavere nytte og høyere totale kostnader for rosiglitazon enn for sitagliptin. Det foreligger per dags dato ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å konkludere med at det er en kausal sammenheng mellom BMI og hjerte- karhendelser, selv om det finnes litteratur som påpeker at BMI kan ha en selvstendig effekt på hjertesvikt. Blåreseptnemnda påpekte at det er uenighet i fagmiljøet om hvorvidt BMI er en selvstendig faktor for utvikling av hjerte- karsykdom. Hvis man går ut fra at kroppstørrelse direkte påvirker risikoen for utviklingen av slik sykdom, påpeker Nemda videre at det kan være andre mer egnede predikatorer som for eksempel midje-hofte-ratio.

### **6.1.13 Antagelser om effekt og bivirkninger over tid**

Etter den initielle reduksjonen i HbA1c, antas det at HbA1c øker med en konstant rate. Refusjonssøker beregner rate for sitagliptin ut fra data fra Nauck et.al [8], og antar at denne raten vil være den samme for rosiglitazon siden annen data ikke er tilgjengelig. Legemiddelverket mener det burde vært en diskusjon rundt hvor relevant det er å inkludere data fra Nauck et.al. [8] i analysen, spesielt med tanke på videre sammenlignbarhet med data hentet fra P801 [7], RECAP-DM [13] og populasjonen analysen er konstruert for. På forespørsel fra Legemiddelverket har firma argumentert for at raten er lik for rosiglitazon og sitagliptin. Legemiddelverket aksepterer denne tilnærmingen selv om det ikke er dokumentert i direkte sammenlignende studier. Refusjonssøker selv påpeker at hovedusikkerheten ligger i ekstrapolering av data utover resultatene fra de kliniske studiene. Refusjonssøker foretar enveis sensitivitetsanalyser der raten for sitagliptin varieres med +/- 10 %. En økning i sitagliptinraten på 10 % gir en inkrementell kostnad på NOK – 750 og en inkrementell QALY på 0,036. En reduksjon i raten gir hhv tallene NOK – 2 902 og 0,06.

Endring i kolesterol, kroppsvekt og blodtrykk inntreffer umiddelbart etter igangsetting med behandling, og varer så lenge behandlingen pågår. Legemiddelverket mener at dette er lite sannsynlig og en for enkel tilnærming. Endringer i disse parametrene kommer vanligvis gradvis over tid.

### **6.1.14 Tid til insulin**

I analysen estimeres gjennomsnittlig tid til insulinbehandling eller død. For sitagliptin-gruppen beregnes denne tiden til å være 3,25 år, mens for rosiglitazon-gruppen er denne tiden beregnet til 2,77 år. Det vil si at det beregnes en forskjell på 0,48 år mellom de to alternativene. Legemiddelverket kan ikke se at denne relativt store forskjellen i tid til insulin eller død gjenspeiler resultatene fra studien. Refusjonssøker har heller ikke klart å argumentere for hva denne forskjellen skyldes og hvorfor det kan være et realistisk estimat.

### **6.1.15 Sensitivitetsanalysene**

Refusjonssøker benytter i utgangspunktet en relativt enkel enveis sensitivitetsanalyse i søknaden. På forespørsel fra Legemiddelverket, ble denne enveis sensitivitetsanalysen utvidet til å innebefatte et større antall parametere. Enveis sensitivitetsanalyse tar hensyn til usikkerhet rundt parameterverdi, og kan benyttes som en første kartlegging av hvilke parametere modellens resultater er følsom for. Enveis sensitivitetsanalyse forutsetter imidlertid at det ikke er korrelasjon av betydning mellom parametrene. Denne forutsetningen vil vanligvis ikke være oppfylt, og en slik analyse vil dermed ikke gi en riktig beskrivelse av usikkerheten. Derfor ba Legemiddelverket om at en probabilistisk sensitivitetsanalyse skulle utføres.

Enveis-sensitivitetsanalysene viser at å endre nytteparametrene for komplikasjoner, hadde liten effekt på inkrementelle QALY-verdier i analysen. Parameteren i sensitivitetsanalysen som har størst betydning for resultatene, er effektprofilen. Dersom sitagliptins effektprofil

sette lik den til rosiglitazon, vil sitagliptin gi en merkostnad på NOK 248 og en QALY-økning på 0,023. Dermed vil den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten være NOK 10 083.

I den probabilistiske sensitivitetsanalysen så refusjonssøker på parametrene i risikoligningene og effekt på HbA1c. Det ble antatt normalfordeling for initiell respons og koeffisienten på varigheten av behandlingen. Data på standardavvik og konfidensintervall er imidlertid ikke vedlagt. Det hevdes videre at det blir benyttet 1000 bootstraper av risikoligningene fra UKPDS, mottatt fra forskerne som publiserte modellen. Det gis ingen nærmere begrunnelse for antagelser om fordeling i analysen. Ingen av de andre parametrene i modellen nevnes i beskrivelsen av den probabilistiske analysen. Det gis heller ingen forklaring på hvorfor de ikke er inkludert.

Med bakgrunn i diskusjonen i dette kapittelet rundt effektestimaterne og antagelsene gjort i analysen, ønsker Legemiddelverket å påpeke at det ser ut til at usikkerheten rundt effekten og antagelsene ikke er tilstrekkelig tatt hensyn til i modellen og i sensitivitetsanalysene. Resultatene fra enhver modell er avhengig av inputparameterne og de strukturelle antagelsene. Man må i utgangspunktet være enig i strukturen på modellen, antagelsene som er gjort og valg av input. Dersom dette ikke er tilfredsstillende begrunnet, vil man ikke kunne stole på at resultatene som fremkommer av modelleringen er de som best representerer virkeligheten. Probabilistisk sensitivitetanalyse er ingen garanti for at modellen ikke er biased. Flere parametere som kunne vært inkludert i sensitivitetsanalysene er ikke inkludert, og antagelser om fordeling med begrunnelse og henvisning til kilder er ikke vedlagt.

## 6.2 Oppsummering

Refusjonssøker henter data fra ulike kilder og Legemiddelverket savner gode begrunnelser for hvorfor de ulike kildene er valgt. Hovedkilden til inputdata er en liten upublisert studie der det på flere av parameterne ikke er vist signifikante (for eksempel på HbA1c) eller klinisk relevante (for eksempel på blodtrykk) forskjeller mellom sitagliptin og rosiglitazon. Mangelen på langtidsdata og data på harde endepunkter gjør at antagelser om effekt på harde endepunkter må foretas, og effekter må ekstrapoleres i modellen. Dette representerer en usikkerhet. Antagelser knyttet til komplikasjoner og ekstrapolering blir dermed viktige for resultatene i modellen.

Analysen bygger på en modell der refusjonssøker har måttet foreta en rekke antagelser om blant annet forskjeller i effekt, kostnader og ekstrapolering av effektdata. Dette gjelder eksempelvis antagelser om effekt på HbA1c, økning i HbA1c over tid og risiko for komplikasjoner. Resultatene som fremkommer på totale kostnader og effekt på leveår og QALY er et resultat av en rekke små effekter på blant annet HbA1c, lipider, vekt o.l. Legemiddelverket mener det er vanskelig å avgjøre hvilke hovedparametere som driver modellen og som fører til at sitagliptinbehandling fremstår som det dominante alternativet. Flere av antagelsene om effekt, bivirkninger, årsakssammenhenger og valg av input, som data hentet fra kliniske studier, burde vært dokumentert og bedre begrunnet (jf diskusjonen

ovenfor). På bakgrunn av dette, mener Legemiddelverket at det er så mange uklarheter og usikre momenter som inngår i modellen at analysen blir så usikker at man i liten grad kan konkludere i hvorvidt det er sannsynlig at legemiddelet er kostnadseffektivt eller ei.

## 7 KONKLUSJON

På bakgrunn av ovenstående diskusjon vedtar Legemiddelverket at sitagliptin (Januvia) ikke innvilges generell refusjon. Refusjonssøker har ikke vist at kostnadene knyttet til behandlingen med sitagliptin (Januvia) står i et rimelig forhold til effekten. Legemiddelverket finner derfor at sitagliptin (Januvia) ikke oppfyller kravene for å bli opptatt på listen over pliktmessig refusjon etter blåreseptforskriften § 9.

Den legemiddeløkonomiske analysen fremstår generelt som uklar og uoversiktlig, og refusjonssøker har ikke kunnet redegjøre for alle uklarhetene i sine svar på spørsmål fra Legemiddelverket. Legemiddelverket finner, på bakgrunn av den innsendte dokumentasjonen, at det er knyttet stor usikkerhet til hvorvidt sitagliptin (Januvia) er et kostnadseffektivt alternativ til eksisterende type 2 diabetes-behandling.

Med hjemmel i forskrift av 22.12.1999 nr. 1559 om legemidler (legemiddelforskriften) § 14-21 er følgende vedtak fattet:

*Sitagliptin (Januvia) innvilges ikke generell refusjon etter folketrygdlovens § 5-14. Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.*

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom nye forhold som kan endre grunnlaget eller premisene for refusjonsvedtaket tilkommer.

### Individuell refusjon

Det kan søkes om individuell refusjon i følge § 10 a for enkeltpasienter.

Statens legemiddelverk anbefaler følgende minimumsvilkår for refusjon av sitagliptin (Januvia) etter § 10 a:

- Kun kombinasjonsbehandling med metformin, sulfonylurea eller glitazon refunderes
- Krav til tidligere behandling:
  - Metformin i høyeste tolererbare dose
  - Sulfonylurea i høyeste tolererbare dose
- Behandlingen skal være instituert hos spesialist i indremedisin eller av lege i tilsvarende sykehusavdeling

2007/05566-16

LØ/LR/Eli F.  
Caspersen og  
Lea Gjønnnes

28-01-2008

side  
38/40

Statens legemiddelverk, 28-01-2008

Erik Hviding  
seksjonssjef

Eli F. Caspersen  
forsker

Lea Gjønnnes  
forsker

## 8 REFERANSER

1. Norsk\_Legemiddelhåndbok, 2007.
2. Helse-og\_omsorgsdepartementet, *Nasjonal strategi for diabetesområdet 2006-2010*. 2006.
3. NSAM, *NSAMs handlingsprogram for diabetes 2005*. 2005.
4. Rang H.P., D.M.M., Ritter J.M., Moore P.K., *Pharmacology*. Fifth edition ed, ed. C. Livingstone. 2003: Elsevier Science Limited. 380-392.
5. Birkeland, K.I., S. Skeie, and K.F. Hanssen, *Biomarkører ved diabetes*. Norsk Epidemiologi, 2006. **16**(1): p. 15-21.
6. Legemiddelverket. *Preparatomtaler (SPC)*. [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame\\_61197.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_61197.aspx).
7. MSD\_(Norge)\_AS, *Statistisk rapport: P801 studien*. 2007.
8. Nauck, M.A., et al., *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial*. Diabetes Obes Metab, 2007. **9**(2): p. 194-205.
9. Yki-Jarvinen, H., et al., *Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study*. Diabetologia, 2006. **49**(3): p. 442-51.
10. Aschner, P., et al., *Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2006. **29**(12): p. 2632-7.
11. Raz, I., et al., *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetologia, 2006. **49**(11): p. 2564-71.
12. Charbonnel, B., et al., *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone*. Diabetes Care, 2006. **29**(12): p. 2638-43.
13. Europe, H.O.R., *Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management - The RECAP-DM study (upublisert)*. 2006.
14. Clarke, P.M., et al., *A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68)*. Diabetologia, 2004. **47**(10): p. 1747-59.
15. Dormandy, J.A., et al., *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. Lancet, 2005. **366**(9493): p. 1279-89.
16. Clarke, P., A. Gray, and R. Holman, *Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62)*. Med Decis Making, 2002. **22**(4): p. 340-349.
17. Lundkvist, J., et al., *The economic and quality of life impact of hypoglycemia*. Eur J Health Econ, 2005. **6**(3): p. 197-202.
18. NICE, *CG43 Clinical Guidelines Obesity*. 2006.
19. Tennvall, G.R., J. Apelqvist, and M. Eneroth, *Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus*. Pharmacoeconomics, 2000. **18**(3): p. 225-38.

20. Medisinsk\_Serviceavdeling. *Klinisk kjemi*. 2007 [cited; Available from:  
[http://www.msa.ahus.no/modules/module\\_123/proxy.asp?iDisplayType=2&iCategoryId=360  
&iInfoId=501&mids=198a191](http://www.msa.ahus.no/modules/module_123/proxy.asp?iDisplayType=2&iCategoryId=360&iInfoId=501&mids=198a191)].