



Refusjonsrapport – Januvia til behandling av diabetes type 2

1 Oppsummering

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 er Januvia indisert for:

- å bedre glykemisk kontroll i kombinasjon med metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- å bedre glykemisk kontroll i kombinasjon med sulfonyleurea når diett og fysisk aktivitet pluss maksimal tolerert dose av sulfonyleurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll og når metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.
- å bedre glykemisk kontroll i kombinasjon med sulfonyleurea og metformin når diett og fysisk aktivitet pluss kombinasjonsterapi med disse preparatene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 hvor bruk av en PPAR γ -agonist (f. eks. tiazolidindion) er hensiktsmessig er Januvia indisert:

- i kombinasjon med PPAR γ -agonisten når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med PPAR γ -agonisten alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- i kombinasjon med PPAR γ -agonisten og metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjonsbehandling med disse preparatene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Refusjon er søkt med følgende informasjon: Kombinasjonsbehandling (med metformin og/eller sulfonyleurea) til pasienter med diabetes mellitus type 2 der

- behandling med metformin og sulfonyleurea ikke gir tilfredsstillende sykdomskontroll
- eller
- som får uakseptable bivirkninger og/eller er intolerante overfor metformin/sulfonyleurea eller en kombinasjon av disse
- og
- der behandling med insulin av ulike årsaker ikke ansees hensiktsmessig
 - for eksempel på grunn av fedme definert som BMI over 30 kg/m²

Bakgrunn: Refusjon for sitagliptin ble første gang søkt i 2007. Legemiddelverket ga avslag på søknaden blant annet som følge av uklarheter i analysene og følgelig usikkerhet i forhold til om sitagliptin var et kostnadseffektivt alternativ eller ikke.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

I april 2009 søkte MSD refusjon på nytt. Til grunn for søknaden ligger en legemiddeløkonomisk analyse der Legemiddelverkets innspill fra forrige søknad i stor grad er tatt til følge. Under planleggingen av den nye søknaden var dessuten MSD i kontakt med Legemiddelverket for veiledning.

Flere ting er skjedd den siste tiden med hensyn til behandling av diabetes type 2 og refusjon. For det første er det kommet nye retningslinjer for behandling av diabetes fra Helsedirektoratet. For det andre har glitazonenes refusjonsstatus blitt revurdert, og for det tredje har vildagliptin, som første gliptin, fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon med tilhørende refusjonsvilkår. Disse endringene gjør at situasjonen er en annen enn hva den var både da MSD søkte refusjon for sitagliptin første gang, og også ved MSDs konsultasjoner med Legemiddelverket om ny refusjonssøknad.

I forbindelse med innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for vildagliptin, et legemiddel i samme legemiddelgruppe som sitagliptin, ble vildagliptin vurdert å være kostnadseffektiv behandling sammenlignet med glitazoner og insulin. Dokumentasjonen av klinisk effekt av sitagliptin viser sammenlignbare effekter med vildagliptin, og følgelig mener Legemiddelverket det er tilstrekkelig å gjøre en sammenligning av legemiddelkostnader for sitagliptin mot vildagliptin for å vurdere om sitagliptin er et kostnadseffektivt og refusjonsverdig behandlingsalternativ.

Vedtak: Sammenligningen av kostnader viser at MSDs tilbudte refusjonspriser er i samme område som refusjonsprisen for vildagliptin. På dette grunnlaget vedtas derfor forhåndsgodkjent refusjon for sitagliptin med refusjonsvilkår som beskrevet under:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av type 2 diabetes mellitus						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC		ICD		
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T90	Diabetes – ikke insulinavhengig		170,172	E11	Diabetes mellitus type 2	170,172
<u>Vilkår:</u>						
170	i) Refunderes kun som kombinasjonsbehandling med metformin eller sulfonylurea til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sulfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke metformin eller sulfonylurea, og					
	ii) kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på det nåværende tidspunkt					
172	Oppstart av behandling skal kun skje i samråd med spesialist i indremedisin, eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet					

Innhold

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	4
3	INTRODUKSJON	5
3.1	DIABETES MELLITUS	5
3.1.1	<i>Risikofaktorer</i>	5
3.1.2	<i>Komplikasjoner</i>	5
3.1.3	<i>Utbredelse</i>	6
3.1.4	<i>Biomarkører i diabetes og måleparametere for sykdomsutvikling</i>	6
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	7
3.2.1	<i>Behandlingsmål</i>	7
3.2.2	<i>Livsstilsendringer</i>	8
3.2.3	<i>Medikamentell behandling</i>	8
4	BEHANDLING MED SITAGLIPTIN (JANUVIA)	10
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SITAGLIPTIN (JANUVIA)	12
5.1	INNSENDT ANALYSE.....	13
5.2	SAMMENLIGNING AV LEGEMIDDELKOSTNADER	14
5.3	DISKUSJON	15
6	VEDTAK	16
6.1	BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER	16
7	REFERANSER	17

2 Søknadslogg

Refusjonssøker: MSD (Norge) AS
Postboks 458 Brakerøya
3002 Drammen

Preparat: Januvia
Virkestoff: sitagliptin

Indikasjon: Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 er Januvia indisert for:

- å bedre glykemisk kontroll i kombinasjon med metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- å bedre glykemisk kontroll i kombinasjon med sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet pluss maksimal tolerert dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll og når metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.
- å bedre glykemisk kontroll i kombinasjon med sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet pluss kombinasjonsterapi med disse preparatene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 hvor bruk av en PPAR γ -agonist (f. eks. tiazolidindion) er hensiktsmessig er Januvia indisert:

- i kombinasjon med PPAR γ -agonisten når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med PPAR γ -agonisten alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- i kombinasjon med PPAR γ -agonisten og metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjonsbehandling med disse preparatene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

ATC-kode: A10BH01

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 03-04-2009
Saksbehandling startet: 10-04-2009
Vedtak fattet: 10-09-2009
Saksbehandlingstid: 153 dager

3 Introduksjon

3.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom med høyt blodsukker (hyperglykemi) som skyldes insulinmangel, ofte sammen med nedsatt insulinvirkning (insulinresistens) (1).

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 insulinsekresjonen og/eller følsomhet for insulin. Når insulinproduksjonen ikke er tilstrekkelig til å opprettholde et normalt blodglukosenivå, utløses diabetes. Det høye blodglukosenivået skyldes en kombinasjon av økt glukoseproduksjon i leveren og forsinket opptak av glukose i perifere vev, først og fremst i skjelettmuskulaturen. Andre faktorer bidrar også, slik som økt glukagonproduksjon, økt nedbryting av frie fettsyrer i fettvevet og derav følgende økt serumnivå. (2)

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/albuminuri¹
- Dyslipidemi²

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

¹ Protein (albumin) i urin – et tegn på redusert nyrefunksjon.

² Forstyrrelser av sammensetning og/eller nivåer av blodlipider.

nefropati) og amputasjon av føtter (diabetisk nevropati). Diabetes er assosiert med en inntil 34 ganger økt risiko for amputasjoner (2).

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

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 (4). 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 doblet om 25 år. Verdens Helseorganisasjon (WHO) har definert diabetes mellitus som en av utfordringene for folkehelsen i fremtiden.

3.1.4 Biomarkører i diabetes og måleparametere for sykdomsutvikling

Blodglukose

Måling av glukosekonsentrasjon i blod er den viktigste biomarkør ved diabetes siden diagnosen knyttes til dokumentasjon av hyperglykemi. Følgende verdier av blodglukose regnes som diagnostiske for diabetes mellitus (2):

Tabell 1: Diagnostiske blodglukoseverdier

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

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

HbA1c (glykosylert hemoglobin)

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

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

3.2.1 Behandlingsmål

I den nylige utgitte nasjonale faglige retningslinje for diabetes, utgitt av Helsedirektoratet, er følgende behandlingsmål angitt (2):

Tabell 2: Behandlingsmål

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

^a Behandlingsmål er ikke alltid synonymt med intervensjonsgrenser.

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

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

^d Ved type 1-diabetes må man ofte godta høyere fastende verdier for å unngå nattlige hypoglykemier

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

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

3.2.2 *Livsstilsendringer*

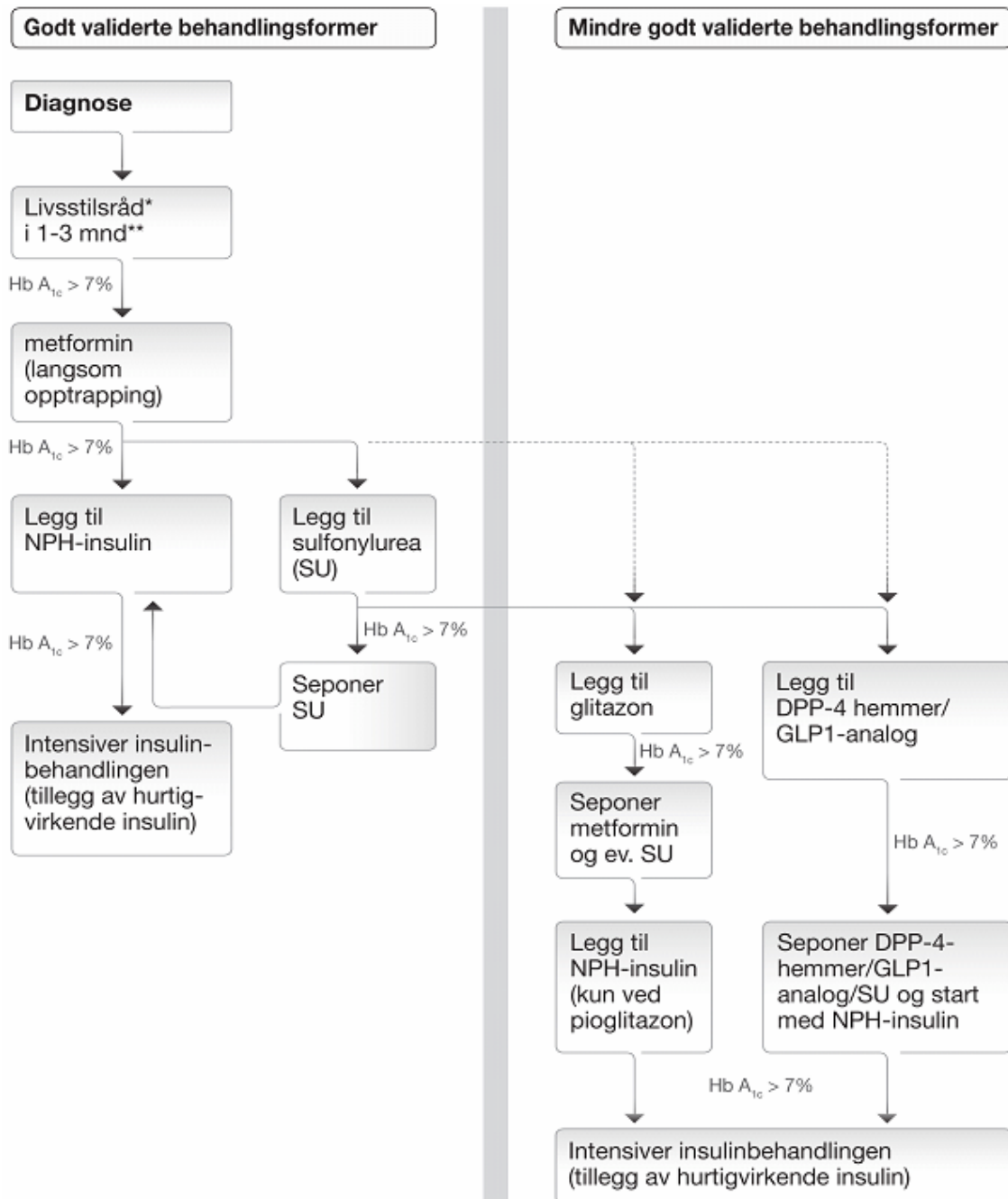
Ved diabetes type 2 er endring av levevaner sentralt i behandlingen, og bygger på tre hovedsøyler: Mestring, kosthold og fysisk aktivitet. Det er viktig å endre levevaner med røykeslutt, daglig fysisk aktivitet, kostomlegging og vektreduksjon når det er behov for det. Optimalisering av kosthold og fysisk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

3.2.3 *Medikamentell behandling*

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

Figur 1: Behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av type 2 diabetes (2)



*Livsstilsråd er basis for all blodglukosesenkende behandling.

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

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

4 Behandling med sitagliptin (Januvia)

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

Sitagliptin er indisert som tilleggsbehandling av diabetes type 2. Legemidlet kan kombineres med metformin og sulfonylurea eller en kombinasjon av disse, eller PPAR γ -agonist (glitazon). Tilleggsbehandling er indisert når det ikke oppnås adekvat sykdomskontroll med en kombinasjon av diett og fysisk aktivitet og legemidlene nevnt over.

Det søkes her om refusjon for følgende bruk:

Kombinasjonsbehandling (med metformin og/eller sulfonylurea) til pasienter med diabetes mellitus type 2 der

- behandling med metformin og sulfonylurea ikke gir tilfredsstillende sykdomskontroll
- eller
- som får uakseptable bivirkninger og/eller er intolerante overfor metformin/sulfonylurea eller en kombinasjon av disse
- og
- der behandling med insulin av ulike årsaker ikke ansees hensiktsmessig
 - for eksempel på grunn av fedme definert som BMI over 30 kg/m²

Da det ikke er søkt om refusjon for kombinasjonsbehandling med glitazon, blir det ikke sett nærmere på studier som undersøker denne kombinasjonen.

Tabell 3: Oversikt over studier som sammenligner sitagliptin med metformin/sulfonylurea med annet peroralt antidiabetika

Referanse	Varighet	Intervensjon	Kontroll
Williams-Herman et al. 2009 (5) (Forlengelse av Goldstein et al. 2007)	54 uker	Sitagliptin 100mg / metformin 1000mg Sitagliptin 100mg / metformin 2000mg Sitagliptin 100mg	Metformin 1000mg Metformin 2000mg
Charbonnel et al. 2007 (6)	24 uker	Sitagliptin 100mg / metformin	Placebo / metformin
Goldstein et al. 2007 (7)	24 uker	Sitagliptin 100mg / metformin 1000mg Sitagliptin 100mg / metformin 2000mg Sitagliptin 100mg	Metformin 1000mg Metformin 2000mg Placebo
Hermansen et al. 2007 (8)	24 uker	Sitagliptin 100mg / glimepirid/metformin Sitagliptin 100mg / glimepirid	Placebo / glimepirid/metformin Placebo / glimepirid
Nauck et al. 2007 (9)	52 uker	Sitagliptin 100mg / metformin	Glipizid 5-20mg / metformin
Scott et al. 2007 (10)	18 uker	Sitagliptin 100mg / metformin Rosiglitazon 8mg / metformin	Placebo / metformin

Studiene i tabellen over er publiserte studier som har undersøkt sikkerhet og effekt av sitagliptin som kombinasjonsbehandling i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea sammenlignet med annen aktiv behandling. Alle studiene er randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe studier. De inkluderte pasienter med kjent diabetes type 2 med HbA_{1c} verdier på 7,5(7)-11(10) % (ikke kriterium i (8, 9)). Både pasienter som stod på peroral antidiabetikabehandling og pasienter som ikke mottok slik behandling ble inkludert i studiene (ikke (10), her stod pasientene på stabil metformindose). Etter inklusjon i studiene gjennomgikk pasientene utvaskingsperioder og run-in perioder som varierte avhengig av pasientenes tidligere behandling. Primær effektparameter i studiene var endring i HbA_{1c}, i tillegg ble det også målt endring i andre biomarkører. Alle studiene så også på endring i kroppsvekt.

Pasientene som ble inkludert i studiene var gjennomsnittlig 53-57 år, hadde BMI på 30-32 kg/m² og hadde HbA_{1c} 7,7-8,9 %. På primær effektparameter viste kombinasjonsbehandling med sitagliptin en tilleggseffekt sammenlignet med aktiv behandling (evt. kombinert med placebo) som lå i området -0,4 - -0,77 %. Studienes resultater på endring i kroppsvekt tyder på at sitagliptin er en vektnøytral behandling.

Studien som så på tilleggsbehandling med sitagliptin sammenlignet med tilleggsbehandling med rosiglitazon viste ikke forskjeller i deres tilleggseffekt mhp. HbA_{1c}, men viste mindre forskjeller i andre parametre som endring i fastende plasmaglukose, fastende insulin og fastende proinsulin (10). Studien viste at sitagliptin var vektneutrale mens rosiglitazon førte til en vektøkning (2,3 kg sammenlignet med placebo).

Innenfor legemiddelgruppen DPP-4-hemmere finnes også legemidlet vildagliptin (Galvus) som tilgjengelig behandling i Norge. Resultater fra studier på behandling med vildagliptin og resultatene gjengitt over fra studier på behandling med sitagliptin tyder på at disse har effekter som er sammenlignbare, jf refusjonsrapport og legemiddelanmeldelse for vildagliptin (11, 12). The Cochrane Library utarbeidet i 2008 en kunnskapsoppsummering på DPP-4-hemmere til behandling av diabetes type 2 (13). Denne kommenterer at det er stor grad av heterogenitet mellom studiene på både sitagliptin og vildagliptin, men at disse peker i retning av at legemidlene har tilsvarende behandlingseffekt. I tillegg påpekes det at det er ønskelig med mer data på langtidsbruk i forhold til kardiovaskulære utfall og sikkerhet, spesielt når det gjelder effekter på immunsystemet, før legemidlene benyttes i omfattende grad i behandlingen av diabetes type 2.

5 En legemiddeløkonomisk analyse av sitagliptin (Januvia)

Refusjon for sitagliptin ble første gang søkt i 2007. Legemiddelverket ga avslag på søknaden blant annet som følge av uklarheter i analysene og følgelig usikkerhet i forhold til om sitagliptin var et kostnadseffektivt alternativ eller ikke.

Før den nå aktuelle søknaden ble sendt inn, var MSD i kontakt med Legemiddelverket for veiledning i forhold til hvordan en ny søknad best mulig kunne utformes. På grunnlag av daværende situasjon med hensyn til refusjon av legemidler til behandling av diabetes type 2, ga Legemiddelverket blant annet råd om å sammenligne med glitazoner og insulin ut i fra antagelser om hva sitagliptin ville erstatte dersom forhåndsgodkjent refusjon ble innvilget. I etterkant sendte MSD inn ny refusjonssøknad og legemiddeløkonomisk analyse i tråd med anbefalingene fra Legemiddelverket. Den legemiddeløkonomiske analysen er beskrevet i avsnitt 5.1.

Etter at MSD sendte inn refusjonssøknaden er det skjedd flere ting rundt diabetesbehandlingen i Norge. For det første er det kommet nye retningslinjer for behandling av diabetes fra Helsedirektoratet (2) der gliptiner og glitazoner er lagt på samme trinn i behandlingen. For det andre har glitazonenes refusjonsstatus blitt revurdert, og for det tredje har vildagliptin, som første gliptin, fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon til bruk i kombinasjon med metformin eller sylfonylurea til pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av metformin og/eller sylfonylurea. Disse endringene gjør at situasjonen er en annen enn hva den var både da MSD søkte refusjon for sitagliptin første gang og ved MSDs konsultasjoner med Legemiddelverket om ny refusjonssøknad.

I forbindelse med innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon av vildagliptin, et legemiddel i samme legemiddelgruppe som sitagliptin, ble vildagliptin vurdert å være kostnadseffektiv behandling sammenlignet med glitazoner og insulin. Som beskrevet i kapittel 4 viser effektdokumentasjonen for sitagliptin sammenlignbare effekter med vildagliptin. Som følge av dette mener Legemiddelverket at det er tilstrekkelig å gjøre en sammenligning av legemiddelkostnader for sitagliptin mot vildagliptin for å vurdere om sitagliptin er et kostnadseffektivt og refusjonsverdig behandlingsalternativ. I avsnitt 5.2 gjøres en slik sammenligning.

5.1 Innsendt analyse

Som del av refusjonssøknaden var det utført legemiddeløkonomiske analyser av sitagliptin. Ved hjelp av en kohorte-modell der 1 000 pasienter inngår, beregnes inkrementell kostnad per vunne leveår ved behandling med sitagliptin fremfor alternativene.

Det er utført to analyser med ulik komparator, begge med tidsperspektiv 10 år:

- To års behandling med sitagliptin etterfulgt av 8 års behandling med NPH insulin sammenlignet med 10 års behandling med NPH insulin.
- To års behandling med sitagliptin etterfulgt av 8 års behandling med NPH insulin sammenlignet med 2 år med rosiglitazon etterfulgt av 8 år med NPH insulin.

Modellen er basert på data fra UKPDS 35 studien og inkluderer pasienter med BMI > 30 og diabetes type 2. Ved begynnelsen av den modellerte perioden har pasientene ingen diabetesrelaterte komplikasjoner. Deretter er det lagt inn risiko for utvikling av ulike komplikasjoner som hjerteinfarkt, hjertesvikt, slag og død. Sannsynlighetene for komplikasjoner er hentet fra UKPDS 35 og avhenger av pasientenes gjennomsnittlige HbA_{1c} gjennom året og den modellerte sammenhengen mellom HbA_{1c} og komplikasjoner.

Flere forhold er med på å påvirke pasientenes livskvalitet: dødsfall, komplikasjoner, endringer i BMI og erfaring med hypoglykemier. Dersom pasientene opplever komplikasjonene, oppstår et tap i livskvalitet. I tillegg er det modellert en sammenheng mellom endring i vekt/BMI og helsenytt. Nærmere bestemt oppstår et tap i livskvalitet dersom pasientene øker i vekt. Det er også lagt inn en sammenheng mellom risiko for hypoglykemier og livskvalitet.

Med hensyn til kostnader inkluderer modellen direkte kostnader relatert til behandling med de ulike legemidlene samt kostnader relatert til komplikasjoner. Analysen er gjort ut i fra samfunnsperspektiv. Det benyttes priser fra Legemiddelverkets prisdatabase. For å beregne behandlingkostnader knyttet til behandling med insulin er det innhentet ekspertuttalelser om ressursbruk fra norske klinikere. Antagelsene om ressursbruk knyttet til komplikasjoner er basert på publiserte kilder og uttalelser fra klinikere. Enhetskostnader for konsultasjoner og prosedyrer utført av fastlege, spesialist, ved poliklinikk og på sykehus er basert på ulike norske takster. Kostnader og effekter er diskontert med 3,5 %.

I sammenligningen med insulin beregnes resultater for ulike doseringer av insulin (henholdsvis 40, 70 og 100 IE/døgn) samt ulike HbA_{1c} ved behandlingsstart (nærmere bestemt 7-8, 8-9 og 9 -10 %). Base-case er antatt å være insulindose 70 IE per døgn og HbA_{1c} ved behandlingsstart lik 8-9. Resultatene av analysene viser kun små forskjeller i effekter og kostnader og effekter mellom de to alternativene. Sitagliptin kommer ut som dominant i de fleste scenariene, i de øvrige scenariene varierer inkrementell kostnad per kvalitetsjusterte leveår (ICER) fra omtrent 27 000 til 185 000.

I sammenligningen med rosiglitazon er det oppgitt resultater for ulike HbA_{1c} ved behandlingsstart, nærmere bestemt HbA_{1c} på 7-8, 8-9 og 9-10 %. Også her er forskjellene i effekter og kostnader kun marginale og sitagliptin dominant i de fleste scenarier.

Det er utført enveis- og flerveis sensitivitetsanalyser for hver av sammenligningene. I begge sammenligningene er sitagliptin dominant i de fleste scenariene. Der sitagliptin ikke er dominant er ICER i de fleste tilfeller godt under 200 000, noe som normalt regnes for å være kostnadseffektivt. Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) viser at sammenlignet med rosiglitazon fører behandling med sitagliptin til en gevinst med hensyn til kvalitetsjusterte leveår i 97 % av de modellerte tilfellene og en kostnadsbesparelse i 64 % av tilfellene. Det konkluderes med at sitagliptin med klar sannsynlighetsovervekt utgjør et dominant eller svært kostnadseffektivt alternativ.

Etter en kort gjennomgang er Legemiddelverkets førsteinntrykk at analysene ser ut til å bygge på mye solid dokumentasjon og at det ser ut til at MSD har gjort en grundig jobb i innhenting av data. Som beskrevet har Legemiddelverket som følge av de siste tiltakene og endringene innen diabetesbehandling og refusjon ikke vurdert de innsendte legemiddeløkonomiske analysene i detalj, men valgt å gjøre en sammenligning av kostnader. Analysene blir derfor ikke kommentert nærmere i denne rapporten.

5.2 Sammenligning av legemiddelkostnader

Som beskrevet over tyder effektdokumentasjonen for sitagliptin på sammenlignbare effekter med vildagliptin. Med sammenlignbare effekter gjenstår kun en sammenligning av kostnader for å vurdere kostnadseffektiviteten av sitagliptin. Tanken er at dersom kostnadene for behandling med sitagliptin ikke overstiger kostnadene for behandling med vildagliptin, er sitagliptin også et kostnadseffektivt og refusjonsverdig alternativ for den aktuelle pasientgruppen.

MSD tilbyr nye, lavere priser dersom sitagliptin innvilges refusjon. Som vist i tabellen har MSD lagt seg på en flat døgnpris (AIP) på 11,69 kr.

Tabell 4: Sammenligning av behandlingstkostnad per døgn (AIP)

	Sitagliptin før refusjon	Sitagliptin refusjonspris	Vildagliptin refusjonspris	Differanse refusjonspris
Monoterapi	12,82	11,69	10,22	1,47
Kombinasjon med 850 mg metformin	12,98	11,69	11,39	0,30
Kombinasjon med 1 000 mg metformin	13,04	11,69	11,97	-0,28

Med tilbudt refusjonspris vil prisen for et døgn behandling være noe høyere for sitagliptin (Januvia) og sitagliptin i fast kombinasjon med 850 mg metformin (Janumet) enn for tilsvarende styrker/kombinasjoner med vildagliptin. For sitagliptin i fast kombinasjon med 1 000 mg metformin er prisen imidlertid noe lavere enn for tilsvarende med vildagliptin.

5.3 Diskusjon

I likhet med vildagliptin (Galvus og Eucreas), tilhører sitagliptin legemiddelgruppen DPP-4-hemmere. Vildagliptin har forhåndsgodkjent refusjon og er oppført på refusjonslisten, med tilhørende refusjonsberettiget bruk og refusjonsvilkår. Som beskrevet i avsnitt 4 over viser studier på sitagliptin og vildagliptin at disse har sammenlignbar behandlingseffekt, og at det dermed ikke er noen åpenbare grunner til at disse vil bli brukt ulikt i behandlingen av diabetes type 2. Legemiddelverket mener derfor at det i vurderingen av refusjonsverdighet for sitagliptin er naturlig å sammenligne denne med vildagliptin, som allerede har forhåndsgodkjent refusjon.

Parallelt med refusjonssøknaden for Januvia (sitagliptin) behandler Legemiddelverket refusjonssøknaden for Janumet, som er sitagliptin i fast kombinasjon med metformin. Legemiddelverket mener at refusjonssøknadene må sees i sammenheng. Det er søkt om refusjon for sitagliptin som kombinasjonsbehandling med metformin og/eller sulfonylurea, dette er tilsvarende det som er gjeldende refusjon for vildagliptin. Begrensning av refusjon til denne kombinasjonsbehandlingen tilsier at kombinasjonspreparatene trolig vil bli foretrukket av mange fordi det betyr færre tablett per døgn. Dette igjen bekreftes av tall fra Farmastat som viser at vildagliptin i kombinasjon med metformin står for størstedelen av salget. Det er også en viss tendens til at vildagliptin i kombinasjon med 1 000 mg metformin selger mer enn kombinasjonen med 850 mg metformin, selv om forskjellen ikke er særlig stor.

Med bakgrunn i omsetningstallene mener Legemiddelverket at prisforskjellene mellom sitagliptin og vildagliptin er akseptable, og anser sitagliptin for å være et refusjonsverdig alternativ til pasienter som ikke kan bruke eller ikke har tilstrekkelig effekt av metformin og sulfonylurea og som ikke kan bruke insulin.

6 Vedtak

Legemiddelverket vedtar forhåndsgodkjent refusjon av sitagliptin med følgende refusjonsvilkår, som er tilsvarende de for vildagliptin:

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

6.1 Budsjettmessige konsekvenser

Så sant refusjonsvilkårene blir fulgt, er det ikke grunn til å vente større budsjettmessige konsekvenser. Dette fordi sitagliptin vil konkurrere om de samme pasientene som vildagliptin, og prisen på disse legemidlene er sammenlignbar.

Gruppen av pasienter med diabetes type 2 er stor, og ved forskrivning utenfor vilkårene, for eksempel ved at sitagliptin forskrives til pasienter tidligere i behandlingsforløpet enn tiltenkt, vil dette raskt kunne få store budsjettmessige konsekvenser. Legemiddelverket ønsker å følge salgsutviklingen, og ber derfor om at MSD sender inn informasjon om salgstall og forbruksmønster for sitagliptin etter to år med refusjon, nærmere bestemt oktober 2011.

Statens legemiddelverk, 10-09-2009

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Berte Hedding
forsker

Janicke Nevjar
forsker

7 Referanser

1. Norsk Legemiddelhåndbok for Helsepersonell. In: Vilberg A, editor.: Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok; 2007.
2. Nasjonale faglige retningslinjer Diabetes - Forebygging, diagnostikk og behandling. Helsedirektoratet; 2009.
3. NSAMs handlingsprogram for diabetes. Norsk Selskap for Allmenntmedisin; 2005.
4. Helse-og_omsorgsdepartementet. Nasjonal strategi for diabetesområdet 2006-2010. 2006.
5. Williams-Herman D. JJ, Teng R., Luo E., Davies M.J., Kaufman K.D., Goldstein B.J., Amatruda J.M. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Current medical research and opinion*. 2009;25(3):569-83.
6. Charbonnel B. KA, Liu J., Wu M., Meininger G. 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):2638-43.
7. Goldstein B.J. FMN, Luncford J.K., Johnson J., Williams-Herman D.E. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control i patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(8):1979-87.
8. Hermansen K. KM, Luo E., Fanurik D., Khatami H., Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone og glimepiride and metformin. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2007;9:733-45.
9. Nauck M.A. MG, Sheng D., Terranella L., Stein P.P. 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, obesity & metabolism*. 2007;9:194-205.
10. Scott R. LT, Davies M.J., Engel S.S. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;10:959-69.
11. Legemiddelverket. Legemiddelanmeldelse Galvus (vildagliptin). Oslo: Legemiddelverket; 2008 [updated 2008; cited 2009]; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/upload/GALVUS%20deoppdatertf3.pdf>.
12. Legemiddelverket. Refusjonsrapport – Galvus (vildagliptin) til behandling av type 2 diabetes mellitus. Oslo: Legemiddelverket; 2009 [updated 2009; cited]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/upload/refusjonsrapport_galvus_juni09.pdf.
13. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus (Review) [database on the Internet]. The Cochrane Library. 2009 [cited 21.08.2009]. Available from: http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006739/pdf_fs.html.