

Refusjonsrapport – saksagliptin (Onglyza) til behandling av diabetes mellitus type 2

1 OPPSUMMERING

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Tilleggsbehandling

Onglyza er indisert til voksne pasienter med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll:

- i kombinasjon med metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- i kombinasjon med et sulfonylureapreparat når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er vurdert som uhensiktsmessig behandling.
- i kombinasjon med et tiazolidindion når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med et tiazolidindion alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når et tiazolidindion er vurdert som hensiktsmessig behandling.

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

Refusjonskode:

ICPC/ICD T90 Diabetes ikke-insulinavhengig / E11 Diabetes mellitus type II.

Refusjonsvilkår:

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

Bakgrunn:

Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom med høyt blodsukker (hyperglykemi) som skyldes insulinmangel, ofte sammen med nedsatt insulinvirkning (insulinresistens). Type 2-diabetes karakteriseres av varierende grader av insulinresistens og relativ insulinmangel. Arvelig disposisjon, oftest i kombinasjon med overvekt og lite fysisk aktivitet, medfører redusert insulinsekresjonen og/eller følsomhet for insulin. Type 2 diabetes er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. De akutte komplikasjonene ved diabetes er hypoglykemi (for lav konsentrasjon av glukose i

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

blodet) og hyperglykemi. Utviklingen av senkomplikasjoner, som økt risiko for aterosklerotisk hjerte- og karsykdom, er avhengig av hvor lenge man har hatt sykdommen, og hvor godt regulert den har vært.

Saksagliptin (Onglyza) er et blodsukkersenkende legemiddel av typen DPP4-hemmer. Saksagliptin er indisert som kombinasjonsbehandling med metformin, sulfonylurea eller tiazolidindion (også ofte kalt glitazon). I Norge finnes det per i dag to andre godkjente DPP4-hemmere; sitagliptin (Januvia) og vildagliptin (Galvus). Disse er begge innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Det er søkt om forhåndsgodkjent refusjon for saksagliptin (Onglyza) med tilsvarende refusjonsvilkår som er gjeldende for de to andre DPP4-hemmerne.

Resultat:

Legemiddelverket anser at resultat fra de kliniske studier som foreligger viser at saksagliptin har effekt i behandlingen av hyperglykemi ved diabetes type 2. Resultatene indikerer at saksagliptin har tilsvarende effekt og bivirkningsprofil som de andre godkjente DPP4-hemmerne. Ut i fra preliminnære resultater fra en aktivt kontrollert studie er det rimelig å anta at saksagliptin ikke har dårligere effekt enn sitagliptin, i kombinasjon med metformin, i behandlingen av hyperglykemi ved diabetes type 2.

Refusjonssøker har brukt resultatene fra den nevnte aktivt kontrollerte studien i en kostnadsminimeringsanalyse der saksagliptin sammenliknes med sitagliptin. Gitt forelagte dokumentasjon av behandlingseffekt, bivirkninger og eksisterende og foreslåtte refusjonspriser, anser Legemiddelverket saksagliptin (Onglyza) som like kostnadseffektiv som sitagliptin (Januvia) for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig glykemisk kontroll med metformin eller sulfonylurea alene.

Vedtak:

Legemiddelverket har besluttet å innvilge forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 for saksagliptin (Onglyza) til behandling av diabetes type 2. Refusjon innvilges med refusjonsinformasjon som gjengitt nedenfor og med søkte refusjonspriser. Refusjonen er betinget av at døgnkostnaden for behandling med saksagliptin ikke overstiger døgnkostnaden for behandling med sammenligningsalternativer sitagliptin.

<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 II	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					

INNHALDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	5
3	INTRODUKSJON	5
3.1	DIABETES MELLITUS	5
3.1.1	<i>Risikofaktorer</i>	6
3.1.2	<i>Komplikasjoner</i>	6
3.1.3	<i>Utbredelse</i>	6
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	7
3.2.1	<i>Behandlingsmål</i>	7
3.2.2	<i>Livsstilsendringer</i>	7
3.2.3	<i>Medikamentell behandling</i>	8
4	BEHANDLING MED SAKSAGLIPTIN (ONGLYZA)	10
4.1	KLINISKE STUDIER	10
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SAKSAGLIPTIN (ONGLYZA)	11
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	11
5.2	KOSTNADER	12
5.2.1	<i>Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsoalternativer</i>	12
5.2.2	<i>Legemiddelets kostnadseffektivitet</i>	12
5.3	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV KOSTNADSEFFEKTIVITETEN	12
5.4	BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER	13
5.4.1	<i>Legemiddelverkets vurdering av budsjettmessige konsekvenser</i>	14
6	KONKLUSJON	16
7	REFERANSER	17

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Bristol-Myers Squibb og AstraZeneca
Astrazeneca AS
Postboks 200 Vinderen
0319 Oslo

Preparat: Onglyza 5 mg

Virkestoff: Saksagliptin

Indikasjon: Tilleggsbehandling

Onglyza er indisert til voksne pasienter med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll:

- i kombinasjon med metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- i kombinasjon med et sulfonylureapreparat når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er vurdert som u hensiktsmessig behandling.
- i kombinasjon med et tiazolidindion når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med et tiazolidindion alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når et tiazolidindion er vurdert som hensiktsmessig behandling.

ATC-nr: A10BH03

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 03-11-2009

Saksbehandling startet: 10-11-2009

Opphold i saksbehandlingen: 0 dager

Vedtak fattet: 02-02-2010

Saksbehandlingstid: 84 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 insulinsekresjon og/eller følsomhet for insulin. Når insulinproduksjonen ikke er tilstrekkelig til å opprettholde et normalt blodglukosenivå, utløses diabetes. Det høye

blodglukosenivået skyldes en kombinasjon av økt glukoseproduksjon i leveren og forsinket opptak av glukose i perifere vev, først og fremst i skjelettmuskulaturen. Andre faktorer bidrar også, slik som økt glukagonproduksjon, økt nedbryting av frie fettsyrer i fettvevet og derav følgende økt serumnivå. [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 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

Forekomsten av både type 1 og type 2 diabetes øker i Norge. Antallet personer med diabetes i Norge ble i 2004 anslått til ca. 265 000, og halvparten av disse hadde ikke fått diagnostisert

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

² Forstyrrelser av sammensetning og/eller nivåer av blodlipider.

sykdommen. Vel 25 000 av disse har diabetes type 1. Dette var et estimat basert på informasjon fra flere kilder. Data fra Reseptregisteret viser at i 2007 brukte ca. 132 000 personer blodglukosesenkende medikamenter. Dette kan tyde på at anslaget på 265 000 er alt for lavt [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 doblet om 25 år. Verdens Helseorganisasjon (WHO) har definert diabetes mellitus som en av utfordringene for folkehelsen i fremtiden.

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 1 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:

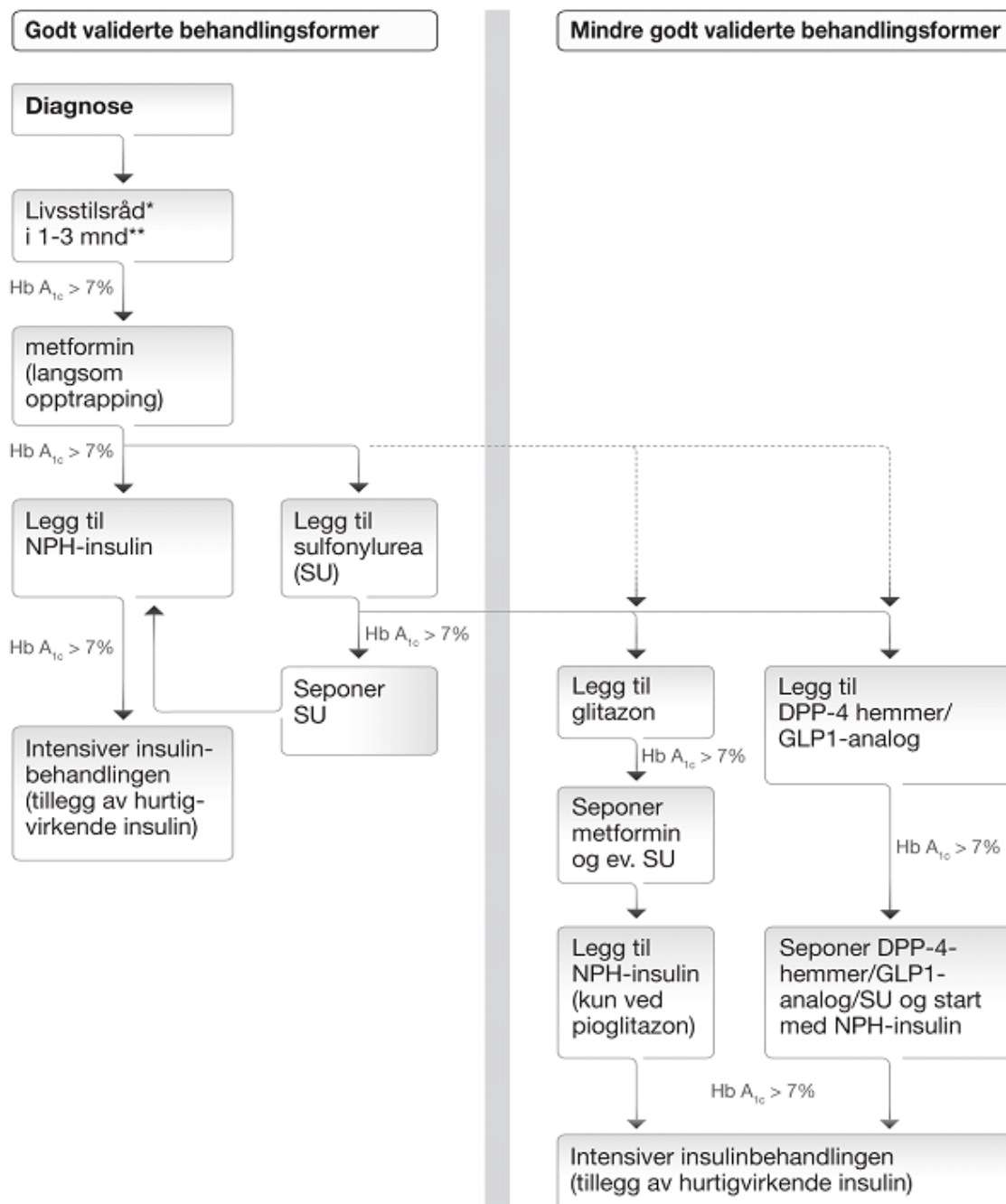
- minske risikoen for utvikling av type 2-diabetes ved nedsatt glukosetoleranse, og bedre den metabolske kontroll hos personer med diabetes
- minske risikoen for utvikling av overvekt og være en del av behandlingen av overvekt
- minske risikoen for hjerte- og karsykdom både hos de som har diabetes og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

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

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.

4 BEHANDLING MED SAKSAGLIPTIN (ONGLYZA)

Saksagliptin (Onglyza) er en hemmer av enzymet dipeptidylpeptidase-4 (DPP4) 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 saksagliptin deres effekt.

Saksagliptin er indisert som tilleggsbehandling i kombinasjon med metformin, sulfonylurea (SU) eller tiazolidindion (TZD, også ofte kalt glitazon) når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med legemiddelet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll (se fullstendig indikasjon i avsnitt 2). Det søkes her om forhåndsgodkjent refusjon for kombinasjonsbehandling med metformin og sulfonylurea.

4.1 Kliniske studier

Informasjon om kliniske studier av saksagliptin er hentet fra Legemiddelverkets legemiddelanmeldelse av saksagliptin [4].

Saksagliptin er i kliniske studier sammenlignet med placebo som tilleggsbehandling til metformin, SU eller TZD. I tillegg foreligger preliminære data fra en aktiv kontrollert studie hvor metformin pluss saksagliptin er sammenlignet med metformin pluss sitagliptin (Januvia). Primært endepunkt i alle de kliniske studiene var endring i glykosylert hemoglobin (HbA1c) etter 24 ukers behandling (18 uker for den aktivt kontrollerte studien). Sekundære endepunkter var bl.a. fastende plasma glukose, postprandial glukose, andel pasienter som oppnådde HbA1c < 7 %, lipidverdier og vektendringer. Inkluderte pasienter var pasienter med type 2 diabetes i alderen 18 – 77 år av begge kjønn. HbA1c ved inklusjon varierte mellom 7,0 og 10,5 % for de placebokontrollerte studiene og mellom 6,5 og 10 % for den aktivt kontrollerte studien. Pasientenes kroppsmasseindeks (BMI) var i snitt mellom 29 og 32.

Sammenlignet med placebo ga saksagliptin en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i fastende plasmaglukose og postprandial glukose. Prosentandel pasienter som oppnådde et behandlingsmål på HbA1c < 7 % var også signifikant høyere.

Tabell 2 Effekten på HbA1c av Onglyza 5 mg daglig som tilleggsbehandling

Saksagliptin som tilleggsbehandling:	Gjennomsnittlig baseline HbA _{1c} (%)	Gjennomsnittlig endring ² fra baseline HbA _{1c} (% -poeng) ved uke 24	Placebokorrigert gjennomsnittlig endring i HbA _{1c} (% -poeng) ved uke 24 (95 % KI)
til metformin (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ³
til SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) ³

n=Randomiserte pasienter (primær effekt; "intention-to-treat" analyse).

¹) Placebogruppen ble opptitrert med glibenklamid fra 7,5 til 15 mg total daglig dose.

²) Gjennomsnittlig endring fra baseline justert for baseline verdi (ANCOVA).

³) p<0,0001 sammenlignet med placebo.

Den aktivt kontrollerte studien var en non-inferiority studie. Det vil si at den har som mål å vise at saksagliptin ikke er dårligere enn sitagliptin som kombinasjonsbehandling med metformin. Mål på non-inferiority var satt til 0,3 % -poeng forskjell i endring fra baseline i HbA1c. Det vil si at dersom estimatets øvre 95 % konfidensintervallgrense er < 0,3 % -poeng, er saksagliptin å betrakte som non-inferior til sitagliptin. Saksagliptin ble gitt i dosen 5 mg per dag og sitagliptin ble gitt i dosen 100 mg per dag. Dette er det anbefalte doseringer for begge legemidlene. Fra denne studien foreligger det kun preliminare resultater. Resultatene oppfylte imidlertid non-inferiority kravet og indikerer dermed at når saksagliptin legges til metformin, er reduksjon i HbA1c ikke dårligere enn når sitagliptin blir lagt til metformin.

I sikkerhetsvurderingen av saksagliptin er det blitt lagt spesielt vekt på bivirkninger assosiert med andre DPP4-hemmere. Disse omfatter økt forekomst av infeksjoner, gastrointestinal toksisitet, hypersensitivitetsreaksjoner, nedgang i lymfocytall, lokalisert ødem (særlig i kombinasjon med TZD). Nedgang i lymfocytall kunne ikke relateres til økt forekomst av infeksjoner. Infeksjoner var den hyppigste observerte bivirkningen for saksagliptin. Oppkast og hodepine var også vanlige bivirkninger. I kombinasjon med TZD er økt forekomst av perifere ødemer vanlig. Ved bruk i kombinasjon med SU er det sett økt forekomst av hypoglykemi, og en reduksjon av SU dosen bør vurderes før start av kombinasjonsbehandling med saksagliptin. En Cochrane-oppsummering fra 2008 antyder at påvirkning av immunsystemet er en klasse-effekt for DPP4-hemmere [5]. Dette vil bli undersøkt i flere oppfølgingsstudier for saksagliptin.

Oppsummert anser Legemiddelverket at resultater fra de kliniske studier som foreligger viser at saksagliptin har effekt i behandlingen av hyperglykemi ved diabetes type 2. Resultatene viser at saksagliptin har tilsvarende effekt og bivirkningsprofil som de andre godkjente DPP4-hemmerne, sammenliknet med placebo. De preliminare resultatene fra den aktivt kontrollerte studien viser at det er rimelig å anta at saksagliptin ikke har dårligere effekt enn sitagliptin i kombinasjon med metformin i behandlingen av hyperglykemi ved diabetes type 2.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SAKSAGLIPTIN (ONGLYZA)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse der saksagliptin (Onglyza) er sammenliknet med sitagliptin (Januvia). Pasientgruppen er diabetes type 2 pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig glykemisk kontroll med metformin eller sulfonyleurea (SU) alene. Søker begrunner valg av komparator med at det fra før eksisterer to DPP4-hemmere på det norske markedet, vildagliptin (Galvus) og sitagliptin (Januvia), og at av disse vil antakelig sitagliptin bli mest benyttet. Dette i følge søker fordi sitagliptin kun tas en gang daglig, i motsetning til vildagliptin som må tas to ganger daglig. Søker anfører også at dette bekreftes av salgstall fra IMS som viser at av det samlede markedet for Galvus og Januvia, har Galvus en andel på 10 %.

Som forutsetning for valg av kostnadsminimeringsanalyse refererer søker til en klinisk studie (studie CV181-056) av saksagliptin i kombinasjonsbehandling med metformin. I studien var sitagliptin i kombinasjonsbehandling med metformin aktiv komparator. Fra denne studien foreligger det kun preliminare data. Dataene oppfylte imidlertid non-inferiority-kravet og indikerer dermed at når saksagliptin legges til metformin, er reduksjon i HbA1c ikke dårligere enn når sitagliptin blir lagt til metformin. Se nærmere omtale av studien i avsnitt 4.1.

5.2 Kostnader

I kostnadsminimeringsanalysen presenterer søker kun legemiddelkostnadene for behandlingsalternativene.

5.2.1 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer

Søker legger til grunn en foreslått refusjonspris for Onglyza (betinget av at Onglyza blir gitt refusjon etter blåreseptforskriften § 2) som innebærer at legemiddelkostnadene vil være de samme for Onglyza og Januvia, se tabell 3.

Tabell 3 Priser og dagskostnader ved eksisterende refusjonspriser for Januvia og Galvus og foreslått refusjonspris for Onglyza

Legemiddel	Pakningsstørrelse	Styrke	AUP per tablett	Daglig dosering	Dagskostnad (AUP)
Onglyza	98 stk	5 mg	15,55	1	15,55
Januvia	98 stk	100 mg	15,55	1	15,55
Galvus	90 stk	50 mg	7,04	2	14,08

Kilde: Refusjonssøknaden

Søker har her foreslått en refusjonspris, 15,55 kr per tablett AUP, som er noe lavere enn maksimalprisen, 15,94 kr per tablett AUP – for styrke 5 mg og pakningsstørrelse 98 stk. Også for 5 mg pakningsstørrelse 28 stk. er foreslått refusjonspris for Onglyza satt noe lavere enn maksimalpris, slik at prisen blir lik prisen for Januvia 100mg 28 stk.

5.2.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Søker konkluderer med at idet saksagliptin (Onglyza) har minst like gode behandlingseffekt, sammenliknbar bivirkningsprofil og samme legemiddelpriser som sitagliptin (Januvia), representerer saksagliptin (Onglyza) et kostnadseffektivt alternativ til sitagliptin (Januvia).

5.3 Legemiddelverkets vurdering av kostnadseffektiviteten

- *Legemiddelverket anser pasientgruppen omhandlet i kostnadsminimeringsanalysen for relevant.*
- *At søker tar utgangspunkt i andre gliptiner på markedet ved valg av komparator synes rimelig. Blant gliptinene i monoformulering synes tall fra Farmastat per medio 2009 å indikere at sitagliptin omsettes langt mer (målt i DDD) enn vildagliptin, noe som understøtter søkers valg av sitagliptin som komparator. Men, det er to forhold som kan modifisere dette noe:*

- *Sitagliptin har vært lengre på markedet enn vildagliptin, og omsetningstallene per kvartal indikerer at markedsandelene ikke har stabilisert seg såpass tidlig etter innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for disse legemidlene.*
- *Saksagliptin markedsføres ikke i fast kombinasjon med metformin. Det vil si at for antakelig de fleste pasienter vil saksagliptin gis i løs kombinasjon med metformin. Dette vil da kunne fortrenge andre gliptiner i løs kombinasjon med metformin, men også andre gliptiner i fast kombinasjon med metformin, som Janumet og Eucreas. Det er imidlertid svært uvisst hvor stort omfang en slik fortregning vil kunne ha.*
- *Basert på kliniske placebo-kontrollerte studier anser Legemiddelverket at saksagliptin har tilsvarende effekt og bivirkningsprofil som de andre godkjente DPP4-hemmerne når det gjelder kombinasjonsbehandling med metformin eller SU. I tillegg viser indirekte sammenligninger av monoterapibehandling tilsvarende effekt som som for de andre godkjente DPP4-hemmerne. Det synes derfor rimelig å sammenligne saksagliptin med en annen DPP4-hemmer i en kostnadsminimeringsanalyse.*
- *I kliniske studier av legemidler til behandling av diabetes type 2 er HbA1c det vanligste utfallsmålet å benytte. Bruk av dette også i denne sammenheng for å vise non-inferiority mellom saksagliptin og sitagliptin, synes derfor rimelig.*
- *Legemiddelverket vurderer at man på bakgrunn av dokumentasjonen som foreligger fra en aktivt kontrollert klinisk studie, kan si at saksagliptin i kombinasjon med metformin ikke har dårligere behandlingseffekt enn sitagliptin i kombinasjon med metformin og tilsvarende bivirkningsprofil.*
- *Søker har ikke levert sensitivitetsberegninger knyttet til kostnadsminimeringsanalysen. Legemiddelverket vurderer at slike beregninger ikke er viktige i denne saken, gitt foreliggende kliniske data og foreslåtte refusjonspriser.*

Legemiddelverkets totalvurdering er at per nå synes sitagliptin å være den mest relevante komparatoren for saksagliptin for refusjonssøknaden. Gitt forelagte dokumentasjon av behandlingseffekt, bivirkninger og eksisterende og foreslåtte refusjonspriser, anser Legemiddelverket saksagliptin (Onglyza) som like kostnadseffektiv som sitagliptin (Januvia) for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig glykemisk kontroll med metformin eller sulfonylurea alene.

5.4 Budsjettmessige konsekvenser

Søker har levert en beregning av budsjettmessige konsekvenser for legemiddelutgiftene til folketrygden av at saksagliptin (Onglyza) innvilges forhåndsgodkjent refusjon i 2010.

Konsekvensene er beregnet for de fem første årene f.o.m. 2010. Sentrale forutsetninger i budsjettberegningene er:

- Antall pasienter som bruker DPP4-hemmere antas å vokse til ca 49 000 i 2014. Dette er delvis basert på tall fra IMS som igjen er basert på vekstrater fra Danmark og Sverige.
- Onglyza erstatter kun Galvus og Januvia, og ikke de faste kombinasjonene med metformin, Eucreas og Janumet, ei heller legemiddelgruppen gliptazoner.
- Galvus og Januvia antas å ha hhv 10 og 90 % av markedet for gliptiner i monoformulering, i hele perioden 2010-2014 i scenariet der Onglyza ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Antakelsen er basert på forbrukstall fra Danmark og Sverige, der disse legemidlene har hatt refusjon lengre enn i Norge.
- Onglyzas andel av markedet for gliptiner i monoformulering vokser til 25 % i 2014.

Resultatene av søkers budsjettberegninger er vist i tabell 4. Virkningen på folketrygdens legemiddelutgifter i 2014 er av søker anslått til ca. 660 000 kr, noe som er godt under bagatellgrensen på 5 millioner kroner.

Tabell 4 Søkers beregninger av budsjettvirkninger, angitt i kroner

Onglyza er ikke gjenstand for refusjon							
Årstall	Antall pasienter	Galvus' markedsandel(1)	Januvias markedsandel(1)	Galvus	Januvia	Sum	
2010	12761	10%	90%	6 553 475	65 185 421	71 738 897	
2011	28540	10%	90%	14 656 860	145 787 315	160 444 174	
2012	37576	10%	90%	19 297 343	191 944 784	211 242 126	
2013	42975	10%	90%	22 070 026	219 523 821	241 593 847	
2014	48 836	10%	90%	25 079 972	249 462 834	274 542 806	

Onglyza er gjenstand for refusjon							
Årstall	Galvus' markedsandel(2)	Januvias markedsandel(2)	Onglyzas markedsandel	Galvus og Januvia	Onglyza	Sum	Budsjetteffekt
2010	10%	86%	5%	68 151 952	3 621 412	71 773 364	34 467
2011	9%	81%	10%	144 399 757	16 198 591	160 598 347	154 173
2012	9%	77%	15%	179 555 808	31 990 797	211 546 605	304 478
2013	8%	72%	20%	193 275 077	48 783 071	242 058 149	464 302
2014	8%	68%	25%	205 907 105	69 295 232	275 202 336	659 530

Den moderate nettvirkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett i søkers analyse, kommer til tross for at de beregnede legemiddelutgiftene for gliptiner i monoformulering anslås av søker til hele 275 millioner kroner – basert på bl.a. en antatt sterk vekst i pasientantallet i perioden 2010-2014.

5.4.1 Legemiddelverkets vurdering av budsjettmessige konsekvenser

Legemiddelverket vurderer budsjettberegningene som relativt usikre, og har derfor gjort noen enkle sensitivitets- og alternative beregninger, for å få et bilde av hvor robust konklusjonen er om at budsjettvirkningene er under bagatellgrensen. Legemiddelverket har utført beregninger for følgende alternative scenarier:

1. Galvus og Januvia har lik markedsandel, mens forutsetningene ellers er som i søkers analyse. Netto budsjettvirkning i år 2014 blir på ca. 3,3 millioner kroner
2. Onglyza får like stor markedsandel som Januvia i 2014, dvs. ca 47 %, mens forutsetningene ellers er som i søkers analyse. Netto budsjettvirkning i år 2014 blir på ca. 1,2 millioner kroner
3. En usikker, men muligens mer realistisk scenarioanalyse enn søkers analyse er:
 - Pasientantallet som bruker gliptiner vokser mer moderat enn i søkers anslag. Søker har lagt inn 2 % -poeng årlig vekst i andel diabetikere som faktisk blir diagnostisert. Vi har skjønnsmessig lagt inn 1 % -poeng årlig vekst. Søker har antatt at av pasientene som bruker orale antidiabetika, bruker 30 % DPP4-hemmere i 2014. Søker antar at denne andelen vokser fra 4 % i 2009. Søkers anslag virker vel høyt, med tanke på at DPP4-hemmerne har forhåndsgodkjent refusjon som tredjelinjes bruk av orale antidiabetika – etter metformin og sulfonylurea. Ifølge reseptregisteret hadde metformin og sulfonylurea vel 90 % av omsetningen av orale antidiabetika i Norge i 2008, målt i DDD. Framtidig anslag på markedsandeler vil være svært usikre. Vi har tentativt lagt inn en mer moderat vekst i andelen av DPP4-hemmere enn det søker har antatt, slik at andelen er 15 % i 2014.
 - Vi forutsetter at antallet pasienter som behandles med DPP4-hemmere kan splittes opp i ikke bare Januvia- og Galvusbrukere, men også brukere av de faste metforminkombinasjonene Janumet og Eucreas. Andelen i scenarioet der Onglyza ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon, er anslått med utgangspunkt i kvartalsvise salgstall fra Farmastat for 2009. Vi antar at Onglyza, brukt i løs kombinasjon med metformin, ikke bare vil ta andeler fra Januvia og Galvus, men også fra Janumet og Eucreas.
 - Budsjettvirkningen i denne analysen blir ca. 1,3 millioner kroner i 2014, se tabell 5. Her er pasientenes egenandel trukket fra. Det er antatt at egenandelene utgjør om lag 10 % i gjennomsnitt.

Tabell 5 Legemiddelverkets alternative budsjettvirkningsberegning, angitt i kroner

Onglyza er ikke gjenstand for refusjon. Omsetning i kr. AUP										
Årstall	Antall pasienter	Galvus' markedsandel	Januvias markedsandel	Eucreas markedsandel	Janumets markedsandel	Galvus + met.	Januvia + met	Eucreas	Janumet	Sum
2010	8784	7%	45%	35%	13%	3 576 436	25 137 374	17 895 895	6 482 954	53 092 658
2011	13152	7%	45%	35%	13%	5 354 882	37 637 380	26 794 946	9 706 718	79 493 925
2012	17907	7%	45%	35%	13%	7 290 897	51 244 872	36 482 443	13 216 103	108 234 316
2013	21627	7%	45%	35%	13%	8 805 508	61 890 481	44 061 306	15 961 616	130 718 911
2014	22 622	7%	45%	35%	13%	9 210 625	64 737 896	46 088 448	16 695 967	136 732 936

Onglyza er gjenstand for refusjon. Omsetning i kr. AUP										
Årstall	Galvus' markedsandel	Januvias markedsandel	Eucreas markedsandel	Janumets markedsandel	Onglyzas markedsandel	(Galvus+met) + (Januvia+met) + Eucreas + Janumet	Onglyza + met	Sum	Budsjetteffekt (ikke justert for egenandeler)	Budsjetteffekt (justert for egenandeler)
2010	7%	43%	33%	12%	5%	50 438 025	2 792 387	53 230 412	137 754	123 979
2011	6%	41%	32%	12%	10%	71 544 533	8 361 903	79 906 435	412 510	371 259
2012	6%	37%	31%	11%	15%	91 878 644	17 077 622	108 956 266	721 951	649 756
2013	6%	34%	30%	10%	20%	104 342 230	27 500 437	131 842 666	1 123 755	1 011 380
2014	5%	31%	29%	10%	25%	102 214 733	35 957 072	138 171 805	1 438 868	1 294 982

Alt i alt mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at budsjettvirkningene for folketrygden vil være under bagatellgrensen på 5 millioner kroner dersom Onglyza innvilges forhåndsgodkjent refusjon - gitt refusjonsprisene angitt i refusjonssøknaden. Budsjettvirkningsanslagene er dog usikre.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser at resultat fra de kliniske studier som foreligger viser at saksagliptin har effekt i behandlingen av hyperglykemi ved diabetes type 2. Resultatene indikerer at saksagliptin har tilsvarende effekt og bivirkningsprofil som de andre godkjente DPP4-hemmerne. De preliminare resultatene fra den aktivt kontrollerte studie viser at det er rimelig å anta at saksagliptin ikke har dårligere effekt enn sitagliptin, i kombinasjon med metformin, i behandlingen av hyperglykemi ved diabetes type 2.

Refusjonssøker har brukt resultatene fra den nevnte aktivt kontrollerte studien i en kostnadsminimeringsanalyse der saksagliptin sammenliknes med sitagliptin. Gitt forelagte dokumentasjon av behandlingseffekt, bivirkninger og foreslåtte refusjonspriser for Onglyza, anser Legemiddelverket saksagliptin (Onglyza) som like kostnadseffektiv som sitagliptin (Januvia) for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig glykemisk kontroll med metformin eller sulfonylurea alene.

Legemiddelverket har derfor besluttet å innvilge forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 for saksagliptin (Onglyza) til behandling av diabetes type 2. Refusjon innvilges med søkte refusjonspriser og refusjonsvilkår som for sitagliptin (Januvia), og er betinget av at døgnkostnaden for behandling med saksagliptin ikke overstiger døgnkostnaden for behandling med sitagliptin.

Statens legemiddelverk, 02-02-2010

Kristin Svanqvist (e.f.)
Seksjonssjef

Morten Aaserud
Saksbehandler

Berte Hedding
saksbehandler

7 REFERANSER

1. *Norsk Legemiddelhåndbok for Helsepersonell*, A. Vilberg, Editor. 2007, Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok.
2. *Nasjonale faglige retningslinjer Diabetes - Forebygging, diagnostikk og behandling*. 2009, Helsedirektoratet.
3. *NSAMs handlingsprogram for diabetes*. 2005, Norsk Selskap for Allmenmedisin.
4. Legemiddelverket. *Legemiddelanmeldelse: ONGLYZA (saksagliptin) – mot diabetes type 2*. 2010 [cited 2010 25.01.2010]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_81180.aspx.
5. Richter B., B.-E.E., Bergerhoff K., Lerch C., *Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus (Review)*, in *Issue 2*. 2008, Cochrane Database of Systematic Reviews