

Preparatet er gitt refusjon med følgende priser, jf. legemiddelforskriften § 14-9:

| Varenummer | Styrke | Pakningsstørrelse | Maks AIP | Maks AUP/refusjonspris |
|------------|---------------------------|-------------------|----------|------------------------|
| 489662 | 100 E/ml/ 33 mikrog/ml | 5 x 3 ml | 913,89 | 1 210,00 |
| 575458 | 100 E/ml/ 50 mikrog/ml | 5 x 3 ml | 1 251,77 | 1 644,00 |

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for insulin glargin/lixisenatid (Suliqua) (begge styrker) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet (den løse kombinasjonen av NPH insulin [Insulatard FlexPen 100 IE/ml] + lixisenatid [Lyxumia 20 µg]). Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet, vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-10-2018. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering.

Bakgrunn

Sanofi-Aventis Norge AS har søkt om forhåndsgodkjent refusjon for insulin glargin/lixisenatid (Suliqua) til behandling av voksne med type 2 diabetes. Suliqua er indisert i kombinasjon med metformin til behandling av voksne med type 2 diabetes mellitus for å forbedre glykemisk kontroll når dette ikke er oppnådd med metformin alene, eller metformin kombinert med et annet oralt glukosesenkende legemiddel, eller basalinsulin ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll.

Suliqua er et kombinasjonspreparat som består av insulin glargin og lixisenatid som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll. Insulin glargin er en basalinsulinanalog som bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin (virker hovedsakelig på fastende plasmaglukose). Lixisenatid er en glukagonliknende peptid-1 (GLP-1) reseptoragonist som bindes til og aktiverer GLP-1-reseptoren, og virker ved å forsterke glukoseavhengig insulinutskillelse fra betaceller og undertrykker glukagon fra alfaceller i pankreas (virker hovedsakelig på postprandial glukose). Lixisenatid stimulerer insulinutskillelse ved økt blodglukosenivå, men ikke ved normale nivåer av blodglukose. Samtidig blir utskillelsen av glukagon undertrykt. Ved hypoglykemi er den normale mekanismen for glukagonutskillelse bevart. Lixisenatid administrert etter måltid forsinker magetømming, slik at hastigheten reduseres for glukoseøkning i blodet etter måltid.

Klinisk effekt

Effekt og sikkerhet av Suliqua for glykemisk kontroll ble undersøkt i to randomiserte kliniske studier hos pasienter med diabetes mellitus type 2 (T2DM), og disse ligger til grunn for markedsførings-tillatelsen:

- (i) Som tillegg til metformin (insulinaive pasienter)
- (ii) Bytte fra basalinsulin

Resultater fra studiene er kort oppsummert under.

Som tillegg til metformin (insulinaive pasienter) (Studie EFC12404; LixiLan-O) (1)

Studien var en åpen, randomisert, parallellgruppe, aktiv-kontrollert fase III studie av pasienter med T2DM som ikke var tilfredsstillende kontrollert med metformin alene, alternativt med en kombinasjon av metformin + ett annet oralt antidiabetikum (ulike typer tillatt). I studien ble Suliqua sammenliknet mot enkeltkomponentene, insulin glargin eller lixisenatid (alle pasienter med metformin som obligatorisk basisbehandling). Studien strakte seg over 30 uker og 1170 pasienter ble randomisert til enten Suliqua, insulin glargin eller lixisenatid i forholdet 2:2:1. Pasientene i behandlingsarmene som mottok Suliqua eller insulin glargin ble opptitrert til en dose som resulterte i fastende plasmaglukosenivåer < 5,6 mmol/liter, opp til en insulin-dose på maks 60 enheter/dag (tilsvarte en maksdose for lixisenatid på 20 mikrogram daglig i Suliqua-armen). Pasientene i lixisenatid-armen fikk én dose på 20 mikrogram daglig. Primært endepunkt var endring i HbA1c fra baseline til uke 30 i studien.

Ved uke 30 viste Suliqua statistisk signifikant forbedring i HbA1c sammenliknet med enkeltkomponentene; -1,63 % for Suliqua, -1,34 % for insulin glargin og -0,85 % for lixisenatid. Også i en rekke sekundære endepunkt viste Suliqua statistisk signifikant forbedring sammenliknet med enkeltkomponentene (f.eks. andel pasienter som oppnådde HbA1c < 7,0 % alternativt ≤ 6,5 % ved uke 30, reduksjon i gjennomsnittlig 7-punkts egenmålt plasmaglukoseprofil fra baseline til uke 30). Studiedataene for øvrig viser at både insulin glargin og lixisenatid hver især bidrar vesentlig til effekten i kombinasjonspreparatet, og hvor hovedeffekten til insulin glargin er på det overordnede glukosenivået, som vist ved nedgang i fastende plasmaglukosenivåer, mens lixisenatid primært reduserer postprandial glukose.

Lavere HbA1c-nivå og høyere HbA1c-reduksjon resulterte ikke i mer hypoglykemi med kombinasjonsbehandlingen (Suliqua) sammenliknet med insulin glargin alene. Forekomsten av dokumentert symptomatisk hypoglykemi (plasmaglukose ≤ 3,9 mmol/l) var generelt relativt lav og nokså lik mellom Suliqua og insulin glargin (hhv. 25,6 % og 23,6 % av pasientene). Dette tilsvarer 1,44 hendelser per pasientår for Suliqua og 1,22 hendelser per pasientår for insulin glargin alene. Forekomsten av dokumentert symptomatisk hypoglykemi var lavere for lixisenatid (6,4 % av pasientene), og tilsvarer 0,34 hendelser per pasientår.

Tilsvarende var også forekomsten av dokumentert symptomatisk hypoglykemi (plasmaglukose < 3,3 mmol/l) tilsvarende mellom Suliqua og insulin glargin (hhv. 14,1 % og 10,7 % av pasientene), men lavere for lixisenatid (2,6 % av pasientene). Dette tilsvarer 0,25 hendelser per pasientår for Suliqua, 0,19 hendelser per pasientår for insulin glargin alene og 0,05 hendelser per pasientår for lixisenatid.

Alvorlig hypoglykemi (dvs. hendelse hvor det var nødvendig med hjelp av en annen person til administrasjon av karbohydrat, glukagon eller annen resuscitasjon) forekom hos én (1) pasient i insulin glargin-armen (0,2 %, som tilsvarer < 0,01 hendelser per pasientår) (ingen pasienter i Suliqua- eller lixisenatid-armen).

Denne studien omtales ikke noe nærmere og inngår heller ikke i kostnadsminimeringsanalysen som beskrives under.

Bytte fra basalinsulin (Studie EFC12405; LixiLan-L) (2)

Studien var en åpen, randomisert, parallellgruppe, aktiv-kontrollert fase III studie av pasienter med T2DM som ikke var tilfredsstillende kontrollert med basalinsulin (med eller uten tillegg av 1-2 orale antidiabetika, ulike typer tillatt). I studien ble Suliqua sammenliknet mot insulin glargin (med ev. tillegg av metformin for pasienter som allerede hadde igangsatt denne behandlingen. Andre orale antidiabetika var ikke tillatt). Studien strakte seg over 30 uker og 736 pasienter ble randomisert i studien. Etter en 6-ukers innkjøringsperiode hvor pasientene enten byttet til insulin glargin (pasienter som ikke ble behandlet med dette forut for deltakelse i studien) eller insulin glargin-behandlingen ble optimalisert (pasienter som allerede hadde igangsatt slik behandling), og hvor ev. annen oral antidiabetika-behandling unntatt metformin ble seponert, ble pasientene randomisert til enten Suliqua eller insulin glargin i forholdet 1:1. Pasientene ble opptitrert til en dose som resulterte i fastende plasmaglukosenivåer < 5,6 mmol/liter, opp til en insulin-dose på maks 60 enheter/dag (tilsvarte en maksdose for lixisenatid på 20 mikrogram daglig i Suliqua-armen). Primært endepunkt var endring i HbA1c fra baseline til uke 30 i studien.

Ved uke 30 viste Suliqua en statistisk signifikant forbedring av HbA1c sammenliknet med insulin glargin; -1,13 % for Suliqua og -0,62 % for insulin glargin (dvs. en forskjell på ca. 0,5 %). Også i en rekke sekundære endepunkt viste Suliqua statistisk signifikant forbedring sammenliknet med insulin glargin (f.eks. andel pasienter som oppnådde HbA1c < 7,0 % alternativt ≤ 6,5 % ved uke 30, gjennomsnittlig kroppsvekt, reduksjon i gjennomsnittlig 7-punkts egenmålt plasmaglukoseprofil fra baseline til uke 30).

Forekomsten av dokumentert symptomatisk hypoglykemi (plasmaglukose ≤ 3,9 mmol/l) var relativt lik mellom Suliqua og insulin glargin også i denne studien (hhv. 40,0 % og 42,5 % av pasientene). Dette tilsvarer 3,03 hendelser per pasientår for Suliqua og 4,22 hendelser per pasientår for insulin glargin. Den høyere forekomsten i denne studien er forklart med at de inkluderte pasientene i studien hadde en mer avansert sykdom enn pasientene i den foregående studien (insulin-naive pasienter). Tilsvarende var forekomsten av dokumentert symptomatisk hypoglykemi (plasmaglukose < 3,3 mmol/l) 24,4 % for Suliqua og 22,7 % insulin glargin. Dette tilsvarer 0,44 hendelser per pasientår for Suliqua og 0,40 hendelser per pasientår for insulin glargin. Forekomsten av alvorlig hypoglykemi var lav også i denne studien, og forekom hos 4 pasienter (1,1 %, som tilsvarer 0,02 hendelser per pasientår) i Suliqua-armen og hos 1 pasient (0,3 %, som tilsvarer < 0,01 hendelser per pasientår) i insulin glargin-armen. Hos 3 av de 4 pasientene i Suliqua-armen forelå det også andre alternative årsaker som kan forklare og/eller har bidratt til episoden med alvorlig hypoglykemi.

Firma baserer sin kostnadsminimeringsanalyse på at Suliqua har (minst) like god effekt og sikkerhet som løs kombinasjon av lixisenatid og NPH insulin (denne kombinasjonen har forhåndsgodkjent refusjon i dag). Det finnes ikke studier som direkte sammenlikner Suliqua med den løse kombinasjonen av basal (NPH) insulin og lixisenatid – heller ikke med den løse kombinasjonen av insulin glargin og lixisenatid. Firma baserer derfor sin analyse på en indirekte sammenlikning av Suliqua versus løs kombinasjon av basal (NPH) insulin og lixisenatid (ITC). Litteratursøk identifiserer to studier som ligger til grunn for ITC: LixiLan-L og GetGoal-L. LixiLan-L studien er beskrevet over, og GetGoal-L studien gis en kort omtale under.

Studie GetGoal-L (3)

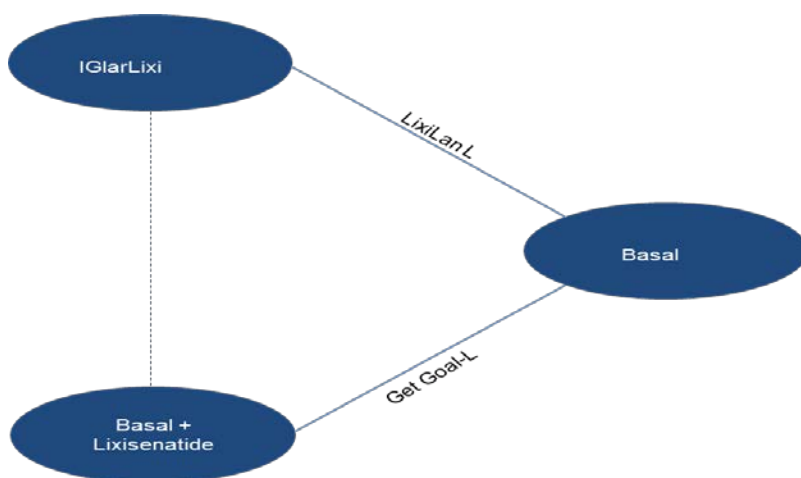
Studien var en dobbeltblindet, randomisert, parallellgruppe, placebo-kontrollert fase III studie i pasienter med T2DM som ikke var tilfredsstillende kontrollert på stabil behandling med et basalinsulin (ulike typer tillatt), eventuelt i kombinasjon med metformin (stabil dose gjennom studien). Pasientene ble randomisert til enten tillegg av lixisenatid 20 µg eller placebo i forholdet

2:1. Basalinsulin-dosen ble holdt relativt stabil gjennom studien, med unntak av tilfeller av hypoglykemi, hvor insulin-dosen kunne reduseres hvis behov. Studien strakte seg over 24 uker og 495 pasienter ble randomisert i studien. Primært endepunkt var endring i HbA1c fra baseline/ randomisering til uke 24 i studien.

Gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c ved uke 24 var -0,7 prosentpoeng for lixisenatid og -0,4 prosentpoeng for placebo. Behandling med lixisenatid kombinert med basal insulin ga en signifikant dosereduksjon i basalinsulin sammenliknet med placebo (-5,6 vs. -1.9 enheter/dag). Gjennomsnittlig endring i vekt (kg) etter 24 uker var henholdsvis -1.8 og -0,5 kg ($p < 0,0001$) for lixisenatid og placebo. Symptomatiske dokumenterte hypoglykemier ($< 3,3$ mmol/l) ble rapportert av 26,5 % av pasientene på lixisenatid versus 21,0 % på placebo, det var en ikke statistisk signifikant forskjell mellom gruppene.

Problemet med denne indirekte sammenlikningen er at selv om pasientpopulasjonene er relativt like, er studiene ikke likt oppbygd. LixiLan-L (Suliqua vs insulin glargin) er en «treat-to target» studie med insulin glargin som komparator. GetGoal-L (basalinsulin + lixisenatid vs. basalinsulin) er en «fast» dose studie der basalinsulin er komparator (og der basalinsulin er hhv. insulin glargin [50 % av pasientene], NPH insulin [40 % av pasientene], insulin detemir [9 % av pasientene] og annet [2 % av pasientene]).

Figur 1: Nettverksdiagram for studiene som inngår i ITC analysene



I den indirekte sammenlikningen (ITC) benyttes data fra studien LixiLan-L (alle analyser) og tre populasjoner fra GetGoal-L studien (løs kombinasjon):

- 1) I base case analysen benyttes totalpopulasjonen fra GetGoal-L, dvs. samtlige pasienter som benytter ulike typer basalinsulin (hhv. insulin glargin [50 %], NPH insulin [40 %], insulin detemir [9 %] og annet [2 %]).

Det er dessuten gjort sensitivitetsanalyser der:

- 2) Kun subpopulasjonen fra GetGoal-L med NPH som basalinsulin benyttes som komparator, og
- 3) Subpopulasjonen fra GetGoal-L med NPH + lixisenatid benyttes, samtidig som også totalpopulasjonen (ulike typer basalinsulin) benyttes i komparatorarmen.

Resultatene fra disse ITC-analysene er noe sprikende.

Suliqua viser numerisk, ikke signifikant, større senkning i HbA1C fra baseline sammenliknet med løs kombinasjon av NPH insulin og lixisenatid, og om lag lik OR for å oppnå HbA1c < 7 %. Sensitivitetsanalysene støtter dette. Når det gjelder vekt, viser også Suliqua om lag samme vektendring som løs kombinasjon av NPH insulin og lixisenatid.

Det er vanskelig å tolke resultatene mht. forekomst av hhv. hypoglykemier, dokumenterte hypoglykemier og alvorlige hypoglykemier. Avhengig av valgt analyse, var total forekomst av hypoglykemier signifikant lavere for Suliqua sammenliknet med NPH insulin + lixisenatid (base-case analyse; RR: 0,61 [0,48-0,76], $p < 0,05$), mens en av sensitivitetsanalysene (nr. 2 over, der NPH subpopulasjonen er trukket ut) kunne tyde på det motsatte, med en numerisk høyere forekomst av hypoglykemier for Suliqua sammenliknet med NPH insulin + lixisenatid (RR: 1,17 [0,89-1,53], $p = 0,265$).

Forekomsten av dokumentert symptomatisk hypoglykemi var signifikant lavere for Suliqua sammenliknet med NPH insulin + lixisenatid (base-case analyse; RR: 0,6 [0,48-0,76], $p < 0,05$). Forekomsten av alvorlig hypoglykemi var numerisk høyere for Suliqua sammenliknet med NPH insulin + lixisenatid, men denne forskjellen var ikke signifikant (RR: 2,5 [0,12-53,82], $p = 0,55$).

Forskjellene kan delvis skyldes ulikheter i studiedesign mht. hvilke dosejusteringer som var tillatt for hhv Suliqua (i LixiLan-L studien) og for insulinkomponenten i GetGoal-L studien. ITC-resultatene er noe sprikende hva gjelder sikkerhetsparameterne, og gir ingen entydig retning for hvor forskjellene ligger. Dette er en svakhet ved analysen.

En forutsetning for å kunne legge ITC analysen til grunn for sammenlikningen mellom Suliqua og løs kombinasjon av NPH insulin og lixisenatid, er at man godtar at komparatorarmene i de to studiene er «likeverdige». Insulin glargin (komparator i LixiLan-L) og «basalinsulin» bestående av insulin glargin/NPH insulin/insulin detemir (komparator i GetGoal-L) er ikke like. Dersom man antar at insulin glargin ikke er dårligere enn NPH insulin mht. blodsukkersenkende effekt og forekomst av hypoglykemier, vil det være en konservativ antagelse å godta komparatorgruppene som «likeverdige».

I norsk klinisk praksis er kombinasjonen av basalinsulin og GLP-1-analog et mulig behandlingsalternativ, og lixisenatid har tidligere fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon for bruk sammen med basalinsulin hos pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose metformin (4).

Basert på diskusjonen over, og med utgangspunkt i den kliniske effektdokumentasjonen beskrevet over, vurderer Legemiddelverket at det er tilstrekkelig sannsynliggjort at Suliqua ikke er dårligere enn den løse kombinasjonen av NPH insulin og lixisenatid.

Antagelsen om at insulin glargin ikke er dårligere enn NPH insulin er også lagt til grunn i en annen metodevurdering som Legemiddelverket har gjennomført med et liknende preparat, bestående av en fast kombinasjon av en langtidsvirkende basalinsulinanalog (insulin degludec) + GLP-1-reseptoragonist (liraglutid), med forhåndsgodkjent refusjon tilgjengelig i Norge (5).

Basert på en samlet vurdering godtar Legemiddelverket den innsendte kliniske dokumentasjonen for effekt og sikkerhet som tilstrekkelig grunnlag for å dokumentere relativ effekt i denne metodevurderingen.

Helseøkonomisk analyse

Søker har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse hvor Suliqua sammenliknes mot den løse kombinasjonen av NPH insulin (flere mulige) + lixisenatid (Lyxumia) som komparator (gitt via to separate penner) (se beskrivelse av ITC over). Som NPH insulin har firma valgt å legge til grunn Insulatard FlexPen, ettersom dette angis å være det mest brukte av de aktuelle alternativene.

Som tidligere nevnt er Suliqua et kombinasjonspreparat bestående av en fast kombinasjon av insulin glargin (langtidsvirkende basalinsulinanalog) og lixisenatid (GLP-1-reseptoragonist). Per i dag finnes det allerede en fast kombinasjon av en langtidsvirkende basalinsulinanalog + GLP-1-reseptoragonist med forhåndsgodkjent refusjon tilgjengelig i Norge (insulin degludec/liraglutid; Xultophy®). Refusjonspris til Suliqua er ikke sammenliknet med andre tilsvarende kombinasjonspreparater, men har tatt utgangspunkt i at døgnkostnaden til Suliqua ikke skal være høyere enn maksimalpris/ refusjonspris/trinnpris for prisen av NPH insulin og lixisenatid i løs kombinasjon. Dette er også i samsvar med praksis i tidligere refusjonssøknader.

En forutsetning for valg av kostnadsminimeringsanalyse for å belyse kostnadseffektivitet er at effekt- og sikkerhetsprofil er omtrent likeverdig for behandlingene, slik at man kun sammenlikner de direkte kostnadene. Legemiddelverket godtar framlagt dokumentasjon som grunnlag for en kostnadsminimeringsanalyse.

I analysen inngår kun beregninger av behandlingstkostnader, da det forutsettes lik effekt og tilsvarende nivå av bivirkninger for de to alternativene. Det antas at metformin-kostnader er lik i de to armene (basisbehandling), og det er derfor utelatt fra beregningene.

Priser som ligger til grunn for sammenlikningen er angitt i tabellen under. Legemiddelverket har utført noen korreksjoner i forhold til priser i opprinnelig innsendt analyse fra firma.

Tabell 1: Legemiddelkostnader (oppdatert pr. september 2018)

| | Styrke | Paknings- størrelse (antall penner) | Antall enheter pr penn | Kostnader (NOK) maks AUP | Kostnader (NOK) maks AUP uten mva. | Kostnader (NOK)/enhet uten mva. |
|--|-----------------------|--|------------------------------|--------------------------------|---|---------------------------------------|
| Suliqua (tilbudt pris) | 100 E/ml/ 50 µg/ml | 5 | 300 | 1.644,00 | 1.315,20 | 0,88 |
| Suliqua (tilbudt pris) | 100 E/ml/ 33 µg/ml | 5 | 300 | 1.210,00 | 968,00 | 0,65 |
| Insulatard FlexPen ^(a) | 100 IE/ml | 5 | 300 | 348,00 | 278,40 | 0,19 |
| Lyxumia ^(b) | 20 µg | 2 | 280 | 831,40 | 665,12 | 1,19 |

(a) Varenummer 013542

(b) Varenummer 467756

Med utgangspunkt i kun kostnader/enhet (tilbudt refusjonspris uten mva.), viser en enkel prissammenlikning mellom Suliqua og den løse kombinasjonen av NPH insulin (Insulatard FlexPen) + lixisenatid (Lyxumia), en kostnadsbesparelse på 0,50 NOK pr enhet til fordel for Suliqua 100 E/ml/50 µg/ml og 0,73 NOK pr enhet til fordel for Suliqua 100 E/ml/33 µg/ml.

I tillegg til legemiddelkostnader kommer kostnader til nåler for injeksjon, og ev. forbruksmateriell til blodglukosemåling (blodglukosestrimler). Enhetskostnader er hentet fra HELFO sin prislister pr. 01.01.2018.

Tabell 2: Enhetskostnader pr. 01.01.2018

| | NOK uten mva. |
|----------------------------|---------------|
| Nåler (stk.) | 1,02 |
| Blodglukosestrimler (stk.) | 4,82 |
| Lansett | 0,53 |

Enhetskostnadene som inngår i kostnadsminimeringsanalysen synes rimelige.

Ettersom Suliqua tilbyr en fast kombinasjon av to legemidler i en og samme injeksjonspenn, betyr dette en besparelse på én injeksjon (én nål) per dag i forhold til den løse kombinasjonen av NPH insulin (Insulatard FlexPen) + lixisenatid (Lyxumia). Det er antatt samme forbruk av blodglukosestrimler og lansetter mellom de to behandlingalternativene. Dette er illustrert i tabellen under.

Tabell 3: Daglig forbruk av forbruksmateriell pr behandlingalternativ

| | Nåler | Lansetter | Blodglukosestrimler |
|--------------------|-------|-----------|---------------------|
| Suliqua | 1 | 1 | 1 |
| Insulatard FlexPen | 1 | 1 | 1 |
| Lyxumia | 1 | 0 | 0 |

En sammenlikning av kostnader mellom de to behandlingalternativene, når man tar utgangspunkt i antatt daglig forbruk, er vist i tabellen under. Firma har tilbudt Suliqua til redusert pris (gjelder begge styrker) og det er disse som er benyttet i beregningene under.

Tabell 4: Daglige behandlingkostnader pr pasient

| | Behandling | | | Nåler | | Lansetter | | Blodglukosestrimler | | Totalt Total- kostnad pr dag |
|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------|-----------------------|----------------|---------------------------|----------------|----------------------------|----------------|---------------------------------------|
| | Kostnad /enhet uten mva. | Ant. enh. /dag | Kostn. /dag | Ant. nåler /dag | Kostn. /dag | Ant. lansetter /dag | Kostn. /dag | Antall strimler /dag | Kostn. /dag | |
| Suliqua 100 E/ml/ 50 µg/ml | 0,88 | 30,4 | 26,75 | 1 | 1,02 | 1 | 0,53 | 1 | 4,82 | 33,12 |
| Suliqua 100 E/ml/ 33 µg/ml | 0,65 | 51,5 | 33,48 | 1 | 1,02 | 1 | 0,53 | 1 | 4,82 | 39,85 |
| Insulatard FlexPen 100 IE/ml | 0,19 | 46,6 | 8,85 | 1 | 1,02 | 1 | 0,53 | 1 | 4,82 | 15,22 |
| Lyxumia 20 µg | 1,19 | 20,0 | 23,80 | 1 | 1,02 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 24,82 |

Priser oppgitt i NOK. Dosering (daglig dose) som er benyttet i kostnadsberegningene er basert på legemiddelbruk i de innsendte kliniske studiene.

Som det framgår av tabellen over, blir totalkostnaden per pasient per dag for Suliqua 100 E/ml/50 µg/ml på 33,12 NOK og for Suliqua 100 E/ml/33 µg/ml på 39,85 NOK, mens den samlede totalkostnaden per pasient per dag for den løse kombinasjonen av NPH insulin (Insulatard FlexPen) + lixisenatid (Lyxumia) blir på 40,04 NOK. Dette gir en kostnadsbesparelse for Suliqua 100 E/ml/50 µg/ml på 6,92 NOK per pasient per dag, noe som tilsvarer 2.525,80 NOK per pasient per år.

For Suliqua 100 E/ml/33 µg/ml blir det en kostnadsbesparelse på 0,19 NOK per pasient per dag, noe som tilsvarer 69,35 NOK pr pasient pr år.

Legemiddelverket er enig i firmaets forutsetninger, etter nødvendig korrigering av priser, samt justering av summeringer og antatt forbruk av NPH insulin per dag, og har ikke utført egne analyser.

Med bakgrunn i den innsendte kliniske dokumentasjonen og tilbudte priser for Suliqua 100 E/ml/50 µg/ml og Suliqua 100 E/ml/33 µg/ml, finner Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at Suliqua er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

Legemiddelverket mener derfor at det faglige kravet om at behandlingseffekten av legemidlet skal stå i et rimelig forhold til kostnadene ved bruk av legemidlet, er oppfylt.

Det er en forutsetning for kostnadseffektiviteten at kostnadene til Suliqua ikke overstiger pris for enkeltbehandlingene (den løse kombinasjonen av NPH insulin [Insulatard FlexPen] + lixisenatid [Lyxumia]). Dette gjelder for hver av styrkene (Suliqua 100 E/ml/50 µg/ml og Suliqua 100 E/ml/33 µg/ml).

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelfirma har estimert at det er om lag 6000 pasienter med T2DM som ikke er tilstrekkelig kontrollert på behandling med basalinsulin, og som vil trenge et mer intensivt behandlingsregime. Av disse antas at om lag 1000 pasienter vil bli behandlet med Suliqua i år 5 dersom forhåndsgodkjent refusjon innvilges.

Ettersom Suliqua 100 E/ml/50 µg/ml, og til en viss grad også Suliqua 100 E/ml/33 µg/ml, kan representere et kostnadsbesparende alternativ innen terapiområdet, vil folketrygdens utgifter kunne reduseres. Firmaet har gjort estimater som viser at bruk av Suliqua totalt kan gi en innsparing på ca. 6 millioner NOK i 2022. Budsjettberegningene må anses som usikre og forenklede. Legemiddelverket mener at firmaets estimater er plausible, til tross for noe upresise beregninger, men at budsjettkonsekvensene i alle tilfeller er under 100 millioner NOK, som er Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

Refusjonsberettiget bruk og vilkår er samstemt med tidligere «*Refusjonsvedtak om endring av refusjonsvilkår og refusjonsberettiget bruk*», som gjelder for DPP-4-hemmere, SGLT2-hemmere, GLP-1-analoger, glitazoner og kombinasjonspreparater av disse (datert 19.10.2017; saksnr 17/08435-3). Refusjonsberettiget bruk og vilkår er innskrenket til tilsvarende pasientpopulasjon som gjelder for et beslektet kombinasjonspreparat med en fast kombinasjon av langtidsvirkende basalinsulinanalog + GLP-1-reseptoragonist med forhåndsgodkjent refusjon i Norge (insulin degludec/liraglutid; Xultophy®). Dette er også i tråd med den kliniske effektdokumentasjonen som ligger til grunn for metodevurderingen.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 17-10-2017

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 23-10-2017

Opphold i saksbehandlingstiden: 68 dager

Ferdig behandlet: 17-09-2018

Total saksbehandlingstid: 260 dager

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:

www.legemiddelverket.no.

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30: *"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."*

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse for hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Christina Sivertsen
lagleder

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Hesledirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon
Helseøkonomiforvaltningen
Helseklage

Referanser:

1. Rosenstock J, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016 Nov;39(11):2026-2035. Epub 2016 Aug 15.
2. Aronda VR, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016 Nov;39(11):1972-1980. Epub 2016 Sep 20.
3. Riddle MC, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin. A 24-week, randomised, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 2013 Sep;36:2489-2496.
4. Refusjonsrapport - Lixisenatid (Lyxumia) til behandling av diabetes type 2 - Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2. (19-12-2013). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/L/Lyxumia_T2D_2014.pdf
5. Hurtig metodevurdering – Xultophy (liraglutid/insulin degludec) til behandling av diabetes type 2 - Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2. (19-09-2016). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/X/Xultophy_T2D_2016.pdf