



Refusjonsrapport – liraglutid (Victoza) til behandling av diabetes type 2

1 OPPSUMMERING

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

Medisinsk godkjent indikasjon: Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å oppnå glykemisk kontroll: I kombinasjon med metformin eller et sulfonylureapreparat hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for høyeste tolererte dose med metformin eller sulfonylurea gitt alene. I kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat eller metformin og et tiazolidindionpreparat hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for behandling med to preparater.

Bakgrunn:

Diabetes mellitus type 2 er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. Det er utviklet nasjonale faglige retningslinjer for behandling som omfatter både livsstilsråd og medikamentell behandling.

Det finnes etter hvert flere medikamenter til behandling av denne pasientgruppen. Liraglutid er en GLP-1 analog som forbedrer glykemisk kontroll ved å senke fastende og postprandial blodglukose hos pasienter med diabetes mellitus type 2, og ved å redusere HbA1c. Effekten av liraglutid er undersøkt i et omfattende studieprogram kalt LEAD. I tillegg til forbedret glykemisk kontroll er det også observert reduksjon i vekt og systolisk blodtrykk. Det er ikke vist effekt på harde endepunkter som forekomst av diabeteskomplikasjoner eller mortalitet.

Med utgangspunkt i de kliniske studiene der liraglutid er sammenlignet med annen medikamentell behandling for diabetes type 2, og ved bruk av CORE diabetes modellen, har Novo Nordisk utført helseøkonomiske analyser med kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY) som utfallsmål. Modellen predikerer bl.a risiko for kardiovaskulære komplikasjoner basert på mellomliggende endepunkter som HbA1c og systolisk blodtrykk som er observert i studier.

Resultat:

Fordi det har skjedd flere viktige endringer underveis i saksbehandlingen, som suspensjon av rosiglitazon og innvilgelse av refusjon for exenatid, er ikke de innsendte legemiddeløkonomiske analysene lenger relevante.

Også omsøkt pasientgruppe er endret underveis, og sammenfaller nå med pasientgruppa som fra 1. desember 2010 får exenatid på forhåndsgodkjent refusjon. Exenatid er en beslektet substans som har forhåndsgodkjent refusjon for en gruppe pasienter med type 2 diabetes som har betydelig overvekt.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

For gruppen av overvektige pasienter anser Legemiddelverket exenatid som det mest relevante sammenligningsalternativet. Legemiddelverket mener Novo Nordisk har dokumentert at effekten av de to legemidlene med hensyn til senkning av HbA1c er sammenlignbar, muligens har liraglutid noe bedre effekt. Med utgangspunkt i dette har Legemiddelverket gjort en sammenligning av legemiddelkostnader.

Gitt de opplysningene som foreligger om effekter og kostnader forbundet med liraglutid sammenlignet med exenatid, og med støtte i data fra andre studier med liraglutid, mener Legemiddelverket å ha tilstrekkelig grunnlag til å konkludere med at liraglutid vil være et kostnadseffektivt alternativ til gruppen av overvektige pasienter. Den lille økningen i effekt med liraglutid sammenlignet med exenatid, sammen med fordelene med en dosering per døgn fremfor to, gjør at Legemiddelverket også aksepterer den noe høyere prisen. Konklusjonen støttes av den legemiddeløkonomiske analysen til Novo Nordisk selv om disse resultatene er veldig usikre.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at liraglutid innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 1. februar 2011 med følgende refusjonsinformasjon:

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T90	Diabetes ikke insulinavhengig	191	E11	Diabetes mellitus type 2	191

Vilkår:

- 191
- Kun til pasienter med betydelig overvekt (tilsvarende BMI lik eller over 30 for de med europeisk avstamning) og,
 - Kun til pasienter hvor insulin ville vært alternativet og,
 - Kun til pasienter som oppnår et vekttap på 3 % eller mer på 1 år og 5 % eller mer på 2 år.

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
3.1	PROSESS	4
3.2	DIABETES MELLITUS – TYPE 2.....	5
3.2.1	<i>Komplikasjoner</i>	5
3.2.2	<i>Utbredelse</i>	6
3.2.3	<i>Behandlingsmål</i>	6
3.2.4	<i>Livsstilsendringer</i>	7
3.2.5	<i>Medikamentell behandling</i>	7
4	BEHANDLING MED LIRAGLUTID (VICTOZA)	10
4.1	VALG AV KOMPARATOR	11
4.2	INNSENDT DOKUMENTASJON FOR LIRAGLUTID (VICTOZA)	11
4.3	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	12
4.3.1	<i>LEAD 6 – sammenligning med exenatid</i>	12
5	INNSENDT LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE	14
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	14
5.2	LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV LIRAGLUTID VS. EXENATID	15
5.3	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV ANALYSEN	17
5.4	EGEN HELSEØKONOMISK VURDERING.....	19
6	DISKUSJON	20
7	BUDSJETTKONSEKVENSER	20
8	KONKLUSJON	21
9	REFERANSER	22
	APPENDIKS I – OVERSIKT OVER INNSENDTE STUDIER	24

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Novo Nordisk Scandinavia AS	
Preparat:	Victoza	
Virkestoff:	liraglutid	
Indikasjon:	Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å oppnå glykemisk kontroll: I kombinasjon med metformin eller et sulfonylureapreparat hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for høyeste tolererte dose med metformin eller sulfonylurea gitt alene. I kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat eller metformin og et tiazolidindionpreparat hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for behandling med to preparater.	
ATC-nr:	A10B X07	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	03-12-2009
	Saksbehandling startet:	10-12-2009
	Opphold i saksbehandlingen:	165 dager
	Vedtak fattet:	14-01-2011
	Saksbehandlingstid:	235 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Prosess

I den opprinnelige refusjonssøknaden fra november 2009 var det lagt ved fire legemiddeløkonomiske analyser der liraglutid var sammenlignet med henholdsvis rosiglitazon, insulin, sitagliptin og exenatid. Legemiddelverket valgte i samarbeid med Novo Nordisk å fokusere på analysen mot rosiglitazon, som også var hovedanalysen i søknaden. Denne beslutningen ble gjort ut i fra hvilken behandling det ble ansett som mest sannsynlig at liraglutid ville erstatte dersom det ble godkjent for forhåndsgodkjent refusjon. I tillegg mente Legemiddelverket at sammenligningen mot exenatid var relevant. Legemiddelverket hadde på det tidspunktet vurdert exenatid, som første GLP1-hemmer, som kostnadseffektiv behandling av overvektige pasienter med diabetes type 2, men oversendt saken til Helse- og omsorgsdepartementet som følge av overskridelse av bagatellgrensa.

Flere forhold gjør at vurderingen av hva som er mest aktuelt som sammenligningsalternativ for liraglutid er annerledes i dag. For det første er rosiglitazon suspendert med virkning fra 1. oktober 2010. For det andre er exenatid på forhåndsgodkjent refusjon fra 1. desember 2010.

For det tredje valgte Novo Nordisk etter møte med Legemiddelverket å begrense søknaden til å gjelde samme gruppe som exenatid har refusjon for. Det ble opprinnelig søkt om refusjon for pasienter som har sviktet på kombinasjonsbehandling med metformin og sulfonylurea. Etter avgrensningen av pasientgruppe gjaldt søknaden:

- pasienter med betydelig overvekt (tilsvarende BMI lik eller over 30 for de med europeisk avstamning)
- pasienter hvor insulin ville vært alternativet
- pasienter som oppnår et vekttap på 3 % eller mer på 1 år og 5 % eller mer på 2 år.

Som følge av dette har Legemiddelverket vært nødt til å endre fokus underveis i saksbehandlingen. De opprinnelige legemiddeløkonomiske analysene er ikke lenger så relevante, blant annet som følge av at de ble laget med tanke på refusjon for en annen, utvidet pasientgruppe. Den analysen som likevel anses som mest relevant etter endringene, er den mot exenatid. Dette igjen ut i fra tankegangen om hvilken behandling liraglutid kommer til å erstatte. I denne rapporten omtaler vi derfor i det følgende hovedsakelig denne sammenligningen. I tillegg til den legemiddeløkonomiske analysen mot exenatid, har den kliniske studien der liraglutid sammenlignes med exenatid (LEAD-6), refusjonsvurderingen for exenatid fra 2008 (1), samt en sammenligning av behandlingskostnader for de to legemidlene vært sentrale elementer i Legemiddelverkets vurdering av refusjonsverdigheten for liraglutid. Dette utdypes nærmere senere i rapporten.

I løpet av saksbehandlingen har Novo Nordisk og Legemiddelverket hatt flere arbeidsmøter og mye kontakt på e-post og telefon.

3.2 Diabetes mellitus – type 2

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

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

3.2.1 Komplikasjoner

Type 2 diabetes er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. Personer med diabetes har økt risiko for hjerte- og karsykdom sammenliknet med personer som ikke har diabetes. For å redusere risikoen for disse sykdommene hos personer med

diabetes, er det viktig å intervensere overfor alle modifiserbare risikofaktorer. Behandlingsmålene og strategiene ved diabetes tar utgangspunkt i dette. De retter seg derfor både mot hyperglykemi, mikrovaskulære komplikasjoner, og mot makrovaskulære risikofaktorer.

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(3).

Kommentar: *Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet anses som oppfylt.*

3.2.2 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 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 2009 brukte ca. 145 000 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.

3.2.3 Behandlingsmål

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

	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 mm Hg ^e
S-LDL-kolesterol	≤ 2,5 (1,8) mmol/L ^f

Tabell 1 Behandlingsmål

^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 %.

3.2.4 Livsstilsendringer

Ved diabetes type 2 er endring av levevaner sentralt i behandlingen, og bygger på tre hovedsøyler: Mestring, kosthold og fysisk aktivitet(2). 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(2)

3.2.5 Medikamentell behandling

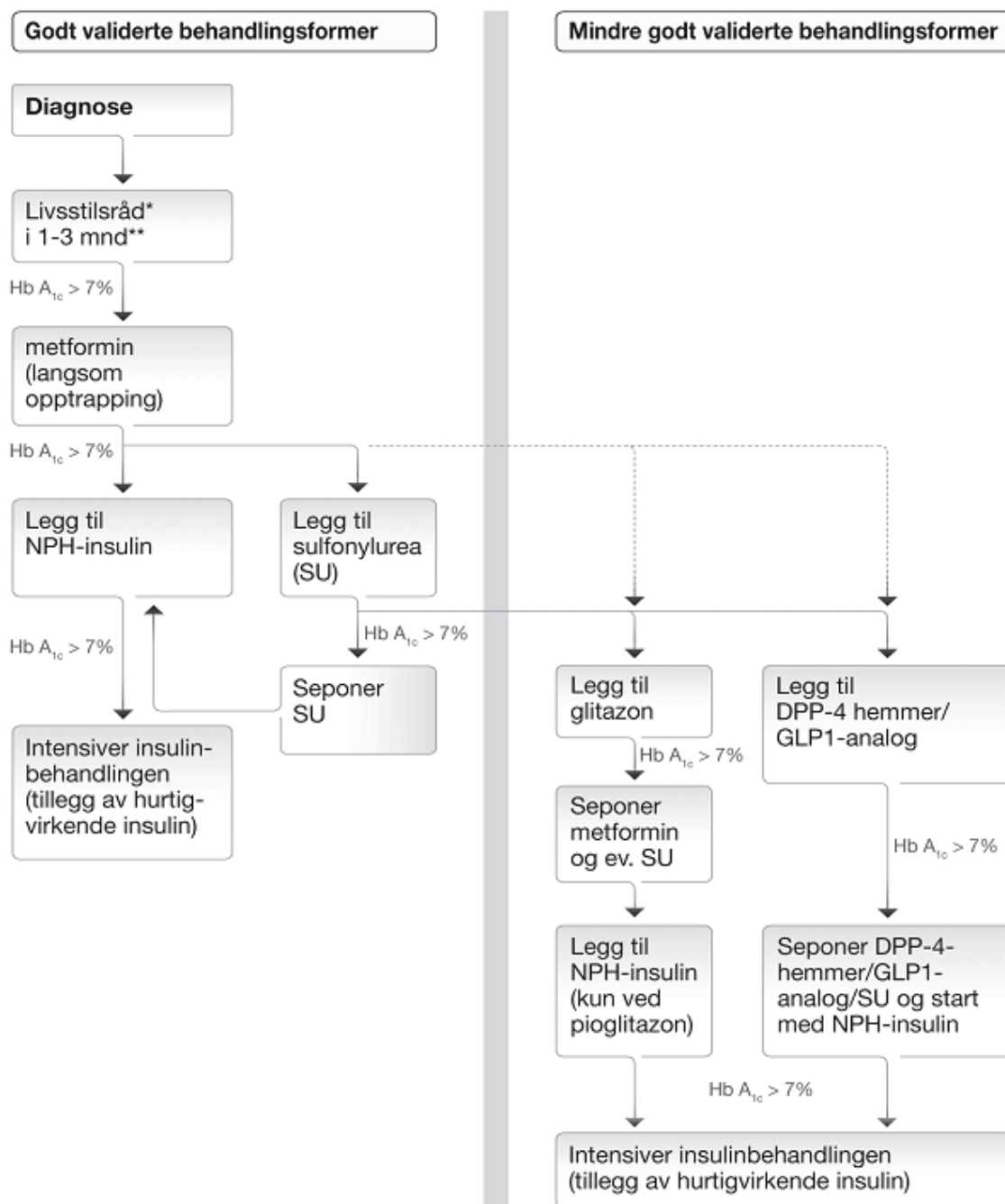
For medikamentell behandling av type 2 diabetes er det utarbeidet en behandlingsalgoritme (se figur 1 under) i den nylig utgitte nasjonale faglige retningslinjen. Behandlingsregimet vurderes individuelt for hver pasient basert på blant annet alder, vekt, annen sykdom, eventuelle bivirkninger, og respons 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.

Det sentrale i behandlingen av diabetes er å unngå hendelser som fører til forringet livskvalitet og for tidlig død. Slike hendelser er særlig knyttet til komplikasjoner ved diabetes, både akutte og langtidskomplikasjoner. Det sentrale endepunktet (effekt målet) er derfor vanligvis antall slike hendelser. Mål på blodsukkernivå (glykosylert hemoglobin, HbA1c) er derfor å anse som et mellomliggende endepunkt. HbA1c er det viktigste mellomliggende endepunkt fordi det er gjort studier som viser at det er en sammenheng mellom HbA1c og senkomplikasjoner ved diabetes (DCCT ved diabetes type 1 og UKPDS ved type 2(4)). Det er ikke gjennomført studier som direkte har sett på effekten av liraglutid på senkomplikasjoner. Dette ville krevd studier over lang tid. Dokumentasjon av effekten av liraglutid på HbA1c er derfor viktig for å kunne ekstrapolere effekten i forhold til senkomplikasjoner. Dette introduserer imidlertid usikkerhet i analysene.

Kommentar: *Ved diabetes type 2 er det behov for behandling over en langvarig periode, som regel livsvarig. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.*

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 LIRAGLUTID (VICTOZA)

Inkretiner er en gruppe tarmhormoner som blir utskilt i forbindelse med måltider og som øker den glukoseavhengige utskillelsen av insulin fra betacellene før glukosenivået i blodet øker. Inkretinene hemmer også glukagonfrisetting, noe som resulterer i redusert glukoseproduksjon i lever. Magetømmingshastigheten reduseres og forsinker derved opptak av næringsstoffer til blodet. Matinntaket kan reduseres som følge av økt metthetsfølelse.

Liraglutid er en inkretinanalogue, en syntetisk analog av det naturlig forekommende hormonet glukagonlignende peptid-1 (GLP-1). Liraglutid er imidlertid mer resistent i forhold til nedbrytning av enzymet DPP-4 enn naturlig forekommende GLP-1. Humant GLP-1 har en halveringstid på omlag to minutter. Halveringstiden til liraglutid er omlag 13 timer(5).

I likhet med GLP-1 stimulerer liraglutid utskillelse av insulin og reduserer utskillelse av glukagon som respons på høye blodsukkerverdier. GLP-1 forsinker også tømming av magesekken, øker metthetsfølelse og reduserer appetitten.

Dosering

Liraglutid finnes som s.c. injeksjon med 6 mg/mL liraglutid. Liraglutid injiseres subkutant én gang daglig. Startdosen er 0,6 mg. Etter minst 1 uke bør dosen økes til 1,2 mg. Noen pasienter forventes å ha fordel av en økt dose fra 1,2 mg til 1,8 mg, og basert på klinisk respons kan dosen økes etter minst 1 uke til 1,8 mg for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere(5).

Effekt

Liraglutid forbedrer glykemisk kontroll ved å senke fastende og postprandial blodglukose hos pasienter med diabetes mellitus type 2, og ved å redusere HbA1c. Det er også observert reduksjon i vekt og systolisk blodtrykk.

Det er ikke vist effekt på harde endepunkter som reduksjon av diabetes komplikasjoner eller mortalitet.

Egenmålinger av blodglukose er ikke nødvendig for å justere dosen av liraglutid. Ved oppstart av behandling med liraglutid i kombinasjon med et sulfonylurea preparat kan det imidlertid være nødvendig med egenmålinger av blodglukose for å justere dosen av sulfonylurea preparatet.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var gastrointestinale sykdommer som kvalme, diaré, oppkast, obstipasjon, magesmerte og dyspepsi. I begynnelsen av behandlingen med liraglutid kan disse gastrointestinale bivirkningene forekomme hyppigere. De gastrointestinale bivirkningene ble vanligvis redusert i løpet av få dager eller uker med fortsatt behandling(5). Hodepine og nasofaryngitt var også vanlige bivirkninger. I tillegg var hypoglykemi vanlig, og svært vanlig når liraglutid ble brukt i kombinasjon med et

sulfonylurea preparat. Alvorlig hypoglykemi er primært blitt observert i kombinasjon med sulfonylurea(5).

4.1 Valg av komparator

Valg av komparator bør bestemmes av hvilken behandling som først og fremst vil fortrenses av liraglutid. Flere nye legemidler har fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon for bruk ved diabetes 2 de senere år. Det er usikkert hvordan markedet vil utvikle seg og flere alternativer er aktuelle som komparator når liraglutid skal vurderes med tanke på helseøkonomi. Novo Nordisk hadde opprinnelig vedlagt resultater fra et omfattende studieprogram der liraglutid i ulike styrker er sammenlignet med en rekke ulike alternative medikamenter til behandling av type 2 diabetes. Etter at NovoNordisk endret sin søknad til å gjelde den samme begrensede pasientpopulasjonen der exenatid har forhåndsgodkjent refusjon, har Legemiddelverket lagt hovedvekt på sammenligningen med exenatid.

4.2 Innsendt dokumentasjon for liraglutid (Victoza)

I forbindelse med refusjonssøknaden har Novo Nordisk sendt inn effektdokumentasjon for liraglutid består av 7 studier med totalt over 5000 pasienter. Det er utført et omfattende fase 3 studieprogram (LEAD programmet), som består av 6 randomiserte, kontrollerte studier der liraglutid er sammenlignet med placebo eller aktiv komparator på ulike trinn i behandlingen av diabetes type 2. I tillegg er det vedlagt data fra en nyere studie (Study 1860) som ikke var publisert på søknadstidspunktet.

Liraglutid er ikke godkjent som monoterapi, kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea eller i kombinasjon med metformin og et tiazolidindionpreparat..

Som dobbelbehandling, der liraglutid 1,2 mg er benyttet i kombinasjon med ett annet oralt antidiabetikum (OAD), er det oppnådd reduksjon av HbA1c i størrelsesorden -1,1 % til -1,2 % etter 26 ukers behandling.

Som trippelbehandling, der liraglutid 1,2 mg eller 1,8 mg er benyttet i tillegg til to OAD, er det oppnådd en tilsvarende reduksjon i HbA1c på -1,1 til -1,5%

Vanlige bivirkninger av liraglutid i godkjent kombinasjonsterapi er kvalme, oppkast og diaré. Slike bivirkninger varer vanligvis fra noen dager til få uker. Magetømmingen blir noe forsinket. I meget sjeldne tilfeller er det rapportert pankreatitt og uheldige virkninger på skjoldbruskkjertelen.

I kombinasjon med sulfonylurea kan liraglutid gi økt risiko for hypoglykemi. Risikoen for hypoglykemi kan reduseres ved å redusere dosen av sulfonylurea. Liraglutid er ikke godkjent ved nedsatt leverfunksjon (alle grader) og skal heller ikke brukes ved sterkt nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med hjertesykdom, diabetisk gastroparese eller inflammatorisk tarmsykdom deltok ikke i studiene; sikkerhet er derfor ikke vist hos disse.

Selv om Legemiddelverket har lagt hovedvekt på studien LEAD 6 i vurderingen av refusjonsverdighet for liraglutid, er de øvrige studiene benyttet som støttedokumentasjon. Hovedfunn i de enkelte studiene er oppsummert i tabell i Appendix I.

	LEAD 6(6)
Design	Åpen RCT, 26 uker
Pasientpopulasjon	Individer tidligere behandlet med maks tolererte doser av metformin (27%) eller SU (10%) eller begge (63%) i minst 3mnd
Bakgrunnsbehandling	Metformin tabletter (prestudie dose beholdt) og/eller Sulfonylurea tabletter (prestudie dose beholdt eller redusert med max 50%)
Intervensjon	Liraglutid 1.8 mg/dag (s.c., q.d.)
Komparator	Exenatid 20 µg/dag, (s.c., b.i.d)
Utfallsmål	Endring i HbA1c etter 26 uker
Resultat	HbA1c liraglutid 1,8 mg: - 1,12% HbA1c exenatid 2 x 10 mcg: - 0,79% *** Vekt liraglutid 1,8 mg: -3,4 kg Vekt exenatid: -2,87 kg
Kommentar	Høy dose liraglutid

Sekundære endepunkter i studiene var: andel pasienter som nådde HbA1c < 7,0 %, andel pasienter som nådde HbA1c < 6,5 %, gjennomsnittlig vektendring, andel pasienter som opplevde kvalme, milde eller alvorlige hypoglykemier o.a.

4.3 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Liraglutid sammenlignes med exenatid i studien LEAD 6. Legemiddelverket har lagt hovedvekt på denne sammenligningen etter at forholdene er endret som beskrevet i pkt. 3.1. Øvrige innsendte studier er oppsummert i Appendiks I.

4.3.1 LEAD 6 – sammenligning med exenatid

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Henholdsvis 62 % (liraglutid armen) og 64 % (exenatid armen) av pasientene har tidligere benyttet kombinasjonsterapi med orale antidiabetika (OAD). De øvrige har kun benyttet monoterapi OAD, enten metformin (27 %) eller et sulfonylurea preparat (9-10 %)(6). Nesten 40 % av pasientene hadde derved ikke tidligere sviktet på kombinasjonsbehandling, hvilket anbefales i retningslinjer, og som er et vilkår for refusjon for nyere OAD. Resultatene oppnådd i studien kan være overvurdert i forhold til hva som kan forventes i klinisk praksis, men dette gjelder begge behandlingsarmer. Prestudie doser av metformin og/eller SU ble beholdt som bakgrunnsmedikasjon i studien (med mulighet for reduksjon av SU dose ved hypoglykemier). Pasientpopulasjonen i studien hadde en baseline BMI på gjennomsnitt 32,9 kg/m² i begge behandlingsarmer, mens omsøkt pasientgruppe kun omfatter pasienter med

BMI over 30 kg/m². Det foreligger ikke egen dokumentasjon på subgruppen med BMI > 30 kg/m².

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Liraglutid 1,8 mg benyttes i studien. Det er imidlertid liraglutid 1,2 mg som anbefales i klinisk praksis, men det er anledning til å øke dosen til liraglutid 1,8 mg avhengig av klinisk respons for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere. Det er derfor grunn til å tro at den kliniske effekten av liraglutid er overdrevet i LEAD 6 studien. I sine opprinnelige kostnadsberegninger antar Novo Nordisk at 80 % av pasientene vil benytte liraglutid 1,2 mg, mens de øvrige vil benytte 1,8 mg.

En oversikt over de studiene som sammenligner flere doser av liraglutid, kan tyde på at det foreligger en manglende eller ufullstendig dose/respons i forhold til effekt på HbA1c. Effekten av liraglutid 1,2 mg på HbA1c kan se ut til å ligge omkring 74 % - 100 % i forhold til liraglutid 1,8 mg.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Exenatid ble opptitrert til 10 mcg x 2 i henhold til godkjent preparatomtale. Exenatid er godkjent for bruk i tillegg til metformin og/eller sulfonylurea.

Resultater

Det foreligger ikke data på harde endepunkter som død og senkomplikasjoner. Liraglutid 1,8 mg i kombinasjon med OAD ga en statistisk signifikant større reduksjon i HbA1c enn exenatid + OAD.

Liraglutid 1,8 mg – endring i HbA1c etter 26 uker: -1,12 %

Exenatid 10 mcg x 2 – endring i HbA1c etter 26 uker: -0,79 %

Interaksjonseffekter ble undersøkt for ulike baseline karakteristika, men ikke funnet å være statistisk signifikante. Det ble derfor konkludert med at ulikheter i HbA1c verdier var uavhengig av bl.a. bakgrunnsmedikasjon (en eller to OAD som bakgrunnsmedikasjon).

Liraglutid 1,8 mg ga signifikant lavere fastende plasmaglukose verdier enn exenatid etter 26 uker, men exenatid reduserte postprandial glukoseøkning mer enn liraglutid etter frokost og middag.

Liraglutid reduserte vekt med 3,4 kg i gjennomsnitt, og tilsvarende reduksjon i exenatid armen var 2,87 kg. Forskjellen var ikke signifikant.

Bivirkninger

Begge legemidlene var relativt godt tolerert. Totalt ble uønskede hendelser rapportert blant 74,9 % i liraglutid gruppen og 78,9 % i exenatid gruppen. De fleste av de *alvorlige* uønskede hendelsene ble vurdert å ikke være relatert til studiemedikasjon.

Kvalme var den mest rapporterte bivirkningen ved begge legemidler, og var den enkeltbivirkningen som førte til størst frafall i studien i begge behandlingsarmer. Kvalme så ut til å avta noe raskere for pasienter på liraglutid enn på exenatid. Ved studieslutt (26 uker) var forekomst av kvalme 2,5 % i liraglutid gruppen og 8,6 % i exenatid gruppen. Studien hadde ikke tilstrekkelig teststyrke til å påvise noen forskjell mellom behandlingsarmene med hensyn til sjeldent forekommende bivirkninger (som f.eks pankreatitt).

Kommentarer

Studien er åpen, og det er derfor større usikkerhet knyttet til resultatene.

På grunn av at høye doser liraglutid (1,8 mg) er benyttet i studien, vil effekten av liraglutid på HbA1c i forhold til exenatid være mer eller mindre overdrevet i forhold til hva som kan forventes i klinisk praksis. Novo Nordisk har adressert dette ved sensitivitetsanalyser i den legemiddeløkonomiske analysen.

Liraglutid har vitenskaplig godt dokumentert effekt og klinisk relevant virkning blant pasienter med diabetes mellitus type 2. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht dokumentasjon anses som oppfylt.

5 INNSENDT LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Det finnes ingen kliniske studier der effekten av liraglutid er målt i tilstrekkelig lang tid til å vise effekt på harde endepunkter som senkomplikasjoner og død. Effekt er kun vist på mellomliggende endepunkter som HbA1c og blodtrykk. Novo Nordisk har derfor benyttet en helseøkonomisk modell, CORE, til å ekstrapolere effekten fra de kliniske studiene i LEAD-programmet, og beregne langsiktige konsekvenser som senkomplikasjoner og kostnader forbundet med disse.

CORE-modellen er presentert i en rekke vitenskapelige artikler (7, 8). Modellen beregner langsiktige helseeffekter og økonomiske konsekvenser av ulike behandlingsintervensjoner overfor pasienter med diabetes type 1 og 2. Modellen omfatter alle direkte helserelaterte økonomiske konsekvenser av diabetes og diabetesbehandling, dvs. både ressursbruk knyttet til langsiktige senkomplikasjoner og til enkelte vanlige akutte komplikasjoner som hypoglykemier. Videre omregnes helseeffektene ved bruk av liraglutid sammenliknet med andre diabeteslegemidler til kvalitetsjusterte leveår vunnet. Dette gjøres ved at de ulike komplikasjonene ved diabetes regnes som ulike sykdomstilstander med ulike livskvalitetsvekter.

Modellen har en pasientkohort ved starttidspunktet som er definert ved demografiske kjennetegn og risikofaktorer for senkomplikasjoner. Risikofaktorer og historie av komplikasjoner for hver enkelt pasient oppdateres underveis. Modellen har 15 submodeller

som simulerer ulike komplikasjoner. Submodellene kjøres samtidig slik at pasientene kan utvikle flere komplikasjoner i en og samme syklus

Viktigste utfallsmål i analysene er kostnad per vunne leveår og kostnad per vunne QALY. I tillegg beregnes kumulativ innsidens og tid til diabetesrelaterte komplikasjoner, direkte kostnader, indirekte kostnader, og totale kostnader.

5.2 Legemiddeløkonomisk analyse av liraglutid vs. exenatid

Den opprinnelig innsendte refusjonssøknaden var svært omfattende med fire legemiddeløkonomiske analyser der liraglutid ble sammenlignet med henholdsvis rosiglitazon, insulin, sitagliptin og exenatid. I de innsendte analysene var liraglutid kostnadseffektivt mot samtlige komparatorer.

Analysen er gjort både med helsetjenesteperspektiv og samfunnsøkonomisk perspektiv. I helsetjenesteperspektivet er direkte kostnader knyttet til behandling og komplikasjoner inkludert, mens samfunnsøkonomisk perspektivet også inkluderer produksjonstap (indirekte kostnad) knyttet til sykdommen og eventuelle komplikasjoner. Produksjonstap er beregnet ved hjelp av human capital metoden, og med utgangspunkt i en upublisert dansk studie av sykefravær relatert til ulike komplikasjoner. Det er uklart for Legemiddelverket nøyaktig hvilken metode som er brukt i den danske studien og hvordan resultatene er implementert i den legemiddeløkonomiske analysen. Følgelig har vi valgt å forholde oss til resultatene fra analysen med helsetjenesteperspektiv, noe som er en konservativ tilnærming.

Tidsperspektiv for analysen er 40 år. Det antas at pasientene behandles med liraglutid eller exenatid hele denne perioden. Effekter og kostnader er i følge rapporten fra Novo Nordisk diskontert, men det er uklart for Legemiddelverket nøyaktig hvilke diskonteringsrater som er benyttet da det oppgis litt ulike rater på forskjellige steder i rapporten.

For langtids effekter og livskvalitet er det i stor grad benyttet standardverdier fra CORE-modellen, der verdiene i stor grad er hentet fra UKPDS. Beregning av livskvalitet tar utgangspunkt i en verdi på 0,814 for diabetes uten komplikasjoner, deretter trekkes det fra for ulike komplikasjoner og hendelser.

Som følge av endringene som skjedde underveis i saksbehandlingen (se pkt. 3.1) og at Novo Nordisk valgte å begrense pasientpopulasjonen til overvektige pasienter, vurderte tilslutt Legemiddelverket sammenligningen mot exenatid som mest relevant. Videre fokuseres det derfor på denne analysen.

Baseline karakteristika i analysen og behandlingseffekter for første år er hentet fra LEAD 6. Noen av de viktigste effektparametrene er gjengitt i tabellen under. Se kapittel 4 for en nærmere gjennomgang og Legemiddelverkets kommentarer til studien.

	Liraglutid	Exenatid
Endring fra baseline HbA1c	-1,12	-0,79
Endring i kroppsvekt	-3,24	-2,87
Endring i blodtrykk (mmHg)	-2,51	-2
Alvorlige hypoglykemiske hendelser (hendelser per 100 pasientår)	0	2
Små hypoglykemiske hendelser (hendelser per 100 pasientår)	193,2	260

Tabellen under viser legemiddelkostnadene som var lagt til grunn i den opprinnelige legemiddeløkonomiske analysen (basert på LEAD 6). Prisene er senere blitt endret, dette kommer vi tilbake til i avsnitt 5.4.

	Styrke	Pakningsstørrelse	AUP	Døgndose	Legemiddelkostnad per døgn (AUP)	Døgnkostnad inkl. nåler*
Liraglutid	6 mg/ml	3x3 ml	1683,10	1,8 mg	56,10	57,38
Exenatid	5 eller 10 µg/dose	60 doser	1132,50	2 doser	37,75	40,31

*En nål per dosering. 100 nåler koster 128 kr (Kilde: Novo Nordisk)

Exenatid har en ekstra kostnad på en nål ekstra per døgn som følge av to doseringer. Dette tilsvarer 1,28 kr per døgn. Med antatte døgndoser og kostnader til nåler inkludert, var liraglutid omtrent 42 % dyrere enn exenatid i den opprinnelige analysen. Liraglutiddosen på 1,8 mg var imidlertid for høy. Med prisen for 1,2 mg ville liraglutid kostet omtrent 4 % mindre enn exenatid.

Med bakgrunn i disse prisene beregnet Novo Nordisk årlig kostnad til legemidler som i tabellen under. Også kostnader til nåler og nødvendig medisinsk utstyr er tatt med. Kostnader knyttet til behandling av komplikasjoner er blant annet basert på DRG-takster. Novo Nordisk presenterte disse i en egen rapport, men vi går ikke inn på disse her.

	Liraglutid 1,8 mg	Exenatid 10 µg
Legemiddelkostnad	16 382	11 023
Nåler	374	748
Blodsuktermåling	1 350	1 350
Totalt	18 106	13 120

Tabellen under viser hovedresultatene i Novo Nordisk sin analyse av liraglutid mot exenatid. Verdiene er gjennomsnittsverdier med standardavvik i parentes. Analysen tyder på at liraglutid er kostnadseffektivt sammenlignet med exenatid, nærmere bestemt kom liraglutid ut med en kostnad per QALY på rundt 250 000 kr (helsetjenesteperspektiv).

	Liraglutid 1,8 mg	Exenatid	Differanse
Diskonterte leveår	10,95 (0,28)	10,76 (0,14)	0,19 (0,20)
Kvalitetsjusterte leveår (QALYs)	7,40 (0,10)	7,18 (0,10)	0,21 (0,14)
Totale kostnader (kun direkte)	298 800 (7 697)	245 568 (7 584)	53 231 (11 154)
ICER (leveår)	NOK 285 481 pr vunne leveår		
ICER (QALY)	NOK 249 653 pr vunne QALY		
Totale kostnader (direkte + indirekte)	736 824 (28 295)	702 921 (29 430)	33 903 (30 386)
ICER (leveår)	NOK 181 823 pr vunne leveår		
ICER (QALY)	NOK 159 004 per vunne QALY		

På oppfordring gjorde Novo Nordisk en rekke enveis sensitivitetsanalyser og på bakgrunn av dette et tornadodiagram. I følge analysene var tidsperspektiv, HbA1c og blodtrykk de viktigste driverne i modellen.

Som følge av for høy dosering av liraglutid hadde Novo Nordisk dessuten utført en serie med sensitivitetsanalyser der effekten av liraglutid ble redusert til mellom 70 % og 90 % av den effekten som ble observert i LEAD 6. Samtidig ble legemiddelkostnaden satt lik som for 1,2 mg. Liraglutid var dominant i samtlige sensitivitetsanalyser.

5.3 Legemiddelverkets vurdering av analysen

Legemiddelverket mener de legemiddeløkonomiske analysene ser ut til å bygge på mye solid dokumentasjon. Modellen er anerkjent, godt validert og brukt i en rekke publikasjoner, og effekten av liraglutid er godt dokumentert i en rekke studier av høy kvalitet. Det har vært nødvendig med flere oppklaringsrunder med Novo Nordisk i forhold til forutsetninger og antagelser de har lagt til grunn.

Legemiddelverket har ikke hatt tilgang til den legemiddeløkonomiske modellen. Dette er uheldig, både fordi modellen og analysene fremstår som lite transparent, men også fordi det ikke har vært mulig å gjøre egne sensitivitetsanalyser eller andre tilpasninger etter hvert som det har skjedd endringer. Bortsett fra sammenligning med rosiglitazon, hvor det var vedlagt sensitivitetsanalyser på enkelte av de sentrale parametre, var dessuten sensitivitetsanalyser tilnærmet fraværende for de øvrige sammenligningene.

Novo Nordisk stor sett grundige og vel gjennomarbeidete svar, i tillegg til å utarbeide nye analyser, og dette har vært til stor nytte. Da flere endringer skjedde mot slutten av

saksbehandlingen, valgte imidlertid Legemiddelverket å gjøre en totalvurdering ut i fra de nye opplysningene og de analysene som allerede forelå, fremfor å be om ytterligere analyser.

Novo Nordisk begrenset etter hvert omsøkt pasientpopulasjon til overvektige pasienter. Legemiddelverket har tidligere vurdert exenatid som kostnadseffektivt til denne pasientgruppen. Med tilsvarende refusjonsvilkår som exenatid, vil liraglutid i stor grad erstatte exenatid, som følgelig også blir den mest relevante komparatoren. Av de innsendte analysene har Legemiddelverket derfor fokusert mest på denne sammenligningen. Vi har imidlertid ikke gjort noe fullstendig evaluering av den innsendte analysen, da vi mener at den ikke er relevant slik den foreligger.

Årsaken til at heller ikke den innsendte analysen mot exenatid er relevant, skyldes at flere forhold er endret etter innsending. Effekten er ikke målt på den pasientpopulasjonen som er aktuell for refusjon etter at Novo Nordisk begrenset gruppa de søker refusjon for til kun overvektige. Resultatene er sensitive for endringer i effektforskjeller samtidig som effektforskjellene som ble målt i studien er små. Også prisene for begge legemidler er endret etter innsending av analysen. Alt dette gjør at resultatene av den legemiddeløkonomiske analysen er svært usikre.

Doseringen av liraglutid i LEAD 6 og i den legemiddeløkonomiske analysen er 1,8 mg liraglutid daglig, noe som er for høyt i forhold til klinisk praksis. Effekt på kostnadseffektiviteten av for høy dosering, er undersøkt av Novo Nordisk i sensitivitetsanalyser. Effekten på HbA1c ble redusert til 70-90 % av basecase samtidig som det ble benyttet kostnad for 1,2 mg liraglutid. Legemiddelverket vurderer reduksjonen i effekt som realistisk, basert på studier som tyder på ufullstendig dose-respons ved økning av dosen fra 1,2 mg til 1,8 mg. Reduksjonen av dosen til 1,2 mg innebærer at liraglutid i sensitivitetsanalysen er rimeligere enn exenatid. I samtlige analyser kom liraglutid ut som dominant. Slik prisforholdet mellom legemidlene er i dag, er ikke lenger liraglutid 1,2 mg rimeligere enn exenatid. Resultatene av sensitivitetsanalysene blir dermed av begrenset verdi, men vi antar at kostnadseffektiviteten vil være bedre med 1,2 mg enn 1,8 mg.

I refusjonsvurderingen for exenatid var vektreduksjonen som følge av oppstart med exenatid og livskvalitet knyttet til vekt grundig diskutert. Vekt har ikke den samme betydningen i analysen av liraglutid, men dette skyldes sannsynligvis valg av komparator. Exenatid ble sammenlignet med insulin som forårsaker vektøkning, mens liraglutid og exenatid begge gir vektreduksjon. I sammenligning med insulin er det liten grunn til å tro at betydningen av vekt ville være vesentlig annerledes for liraglutid.

Oppsummert mener Legemiddelverket at resultatene er svært usikre som følge av analysen er basert på antagelser om pasientgruppe, dosering og pris som ikke er lenger er relevant. Usikkerheten er til en viss grad undersøkt, men samlet sett gir ikke den innsendte analysen tilstrekkelig grunnlag for å hevde at liraglutid er kostnadseffektiv behandling sammenlignet med exenatid.

5.4 Egen helseøkonomisk vurdering

Selv om den legemiddeløkonomiske analysen til Novo Nordisk ikke kan benyttes som beslutningsgrunnlag, mener Legemiddelverket at det er dokumentert at effekten av de to legemidlene med hensyn til senkning av HbA1c er sammenlignbar, muligens har liraglutid noe bedre effekt. Med utgangspunkt i dette har Legemiddelverket gjort en sammenligning av legemiddelkostnader.

Som følge av at liraglutid og exenatid er to legemidler med lignende virkningsmekanisme og i samme legemiddelgruppe, mener vi at det er relevant å anta at effektforholdet mellom legemidlene er omtrent det samme i pasientpopulasjonen med BMI > 30 kg/m² som i den kliniske studien.

I løpet av saksbehandlingen har exenatid gått ned i pris. Novo Nordisk setter også ned prisen på liraglutid gitt at de får refusjon. Tabellen under viser gjeldende priser fra 01.02.11. Prisene for liraglutid forutsetter refusjon.

	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP	AUP	Døgn-dose	Legemiddel-kostnad per døgn (AUP)	Døgn-kostnad inkl. nåler*
Liraglutid	6 mg/ml	3x3 ml	1 114,84	1 484,30	1,8 mg	35,18	36,46
Liraglutid	6 mg/ml	3x3 ml	1 114,84	1 484,30	1,2 mg	32,98	34,26
Exenatid	5 eller 10 µg/dose	60 doser	700,19	945,20	2 doser	31,51	34,07

*En nål per dosering. 100 nåler koster 128 kr (Kilde: Novo Nordisk)

Dersom en døgn-dose på 1,2 mg legges til grunn, er liraglutid på AUP-nivå nå 19 øre, eller 0,6 % dyrere pr døgn enn exenatid når nåler er inkludert. Novo Nordisk har imidlertid gjort en studie i Tyskland som viser at gjennomsnittlig dosering er 1,28 mg, altså noe høyere. Med denne doseringen vil liraglutid være omtrent 7 % dyrere enn exenatid per døgn. Hvilken døgnkostnad som blir riktig å bruke, kan diskuteres. Mye tyder imidlertid på at liraglutid i bruk vil være på nivå eller noe dyrere enn exenatid.

En fordel med liraglutid at det administreres en gang per døgn fremfor to som med exenatid. Dette vil kunne ha positive effekter i kostnadseffektivitetssammenheng, ikke bare med tanke på redusert kostnad til nåler, men sannsynligvis også med tanke på økt livskvalitet og økt compliance.

Gitt de opplysningene som foreligger om effekter og kostnader forbundet med liraglutid sammenlignet med exenatid, mener Legemiddelverket å ha tilstrekkelig grunnlag til å konkludere med at liraglutid vil være et kostnadseffektivt alternativ til gruppen av overvektige pasienter. Den lille økningen i effekt med liraglutid sammenlignet med exenatid, sammen med fordelene med en dosering per døgn fremfor to, gjør at Legemiddelverket også aksepterer

den noe høyere prisen. Konklusjonen støttes av den legemiddeløkonomiske analysen til Novo Nordisk selv om resultatene er veldig usikre.

Kommentar: *Kostnadene ved bruk av legemidlet synes å stå i rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht kostnadseffektivitet anses som oppfylt.*

6 DISKUSJON

Legemiddelforskriften § 14-13 stiller fire faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. I denne rapporten har vi vurdert liraglutid med tanke på om de fire kriteriene om alvorlighet, langvarighet, effekt og kostnadseffektivitet, er oppfylt. Fokus har vært på å vurdere effekt og kostnadseffektivitet, da det ikke er tvil om at diabetes type 2 er en alvorlig sykdom som krever langvarig behandling.

Liraglutid har godt dokumentert effekt på reduksjon av HbA1c i studier inntil 1 år. Reduksjon av HbA1c er et anerkjent mellomliggende endepunkt i studier av diabetes mellitus type 2. Videre bidrar liraglutid til vektnedgang i de fleste kliniske studier, noe som kan være spesielt gunstig hos overvektige pasienter.

Når det gjelder kostnadseffektivitet har Legemiddelverket konkludert med at selv om resultatene er usikre, tyder tilgjengelig dokumentasjon på at kostnadene ved liraglutid står i et rimelig forhold til effekten for en begrenset gruppe av overvektige pasienter.

De faglige kriteriene i legemiddelforskriften synes oppfylt, og følgelig konkluderer Legemiddelverket med at liraglutid ser ut til å være refusjonsverdig for behandling av overvektige pasienter med diabetes type 2.

7 BUDSJETTKONSEKVENSER

Novo Nordisk har i samarbeid med Legemiddelverket gjort en analyse av konsekvenser for legemiddelbudsjettet om liraglutid fikk refusjon. Det ble blant annet benyttet data fra Reseptregisteret og norske epidemiologiske data. Videre ble det gjort antagelser om utvikling i markedsandeler for ulike legemidler til behandling av diabetes type 2 (DPP4-hemmere, insulin og GLP1-hemmere) og liraglutids andel av markedet for GLP1-hemmere de neste fem årene. Mesteparten av salget av liraglutid ble antatt å komme fra exenatid som følge av fordelingen med dosering en gang per dag fremfor to, mens noe av salget ble antatt å komme fra insulin og DPP4-hemmere. Resultatene er usikre, men tyder på at konsekvensene for legemiddelbudsjettet av å inkludere liraglutid i ordningen for forhåndsgodkjent refusjon ikke vil overstige bagatellgrensen på fem millioner i år fem (2015).

8 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at liraglutid er kostnadseffektiv behandling sammenlignet med exenatid ved behandling av diabetes type 2, og refusjon er innvilget med tilsvarende vilkår som for exenatid.

Statens legemiddelverk, 14-01-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Christina Kvalheim
seniorrådgiver

Janicke Nevjar
forsker

9 REFERANSER

1. Statens legemiddelverk: Refusjonsrapport for Byetta (exenatid). 2008 [updated 2008; cited]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80580.aspx.
2. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer. Diabetes. Forebygging, diagnostikk og behandling. 2009.
3. Norsk Legemiddelhåndbok for Helsepersonell. Vilberg A, editor.: Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok; 2007.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
5. Preparatomtale Victoza. Statens legemiddelverk; 2009.
6. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.
7. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2004;20 Suppl 1:S27-40.
8. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin*. 2004;20 Suppl 1:S5-26.
9. Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26(3):268-78.
10. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32(1):84-90.
11. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9724):1447-56.
12. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32(7):1224-30.
13. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type

2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52(10):2046-55.

14. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373(9662):473-81.

APPENDIKS I – OVERSIKT OVER INNSENDE STUDIER

Dobbelterapi studier

	LEAD 1(9)	LEAD 2(10)	Study 1860(11)
Design	Dobbelblind, dobbel-dummy, RCT, 26 uker	Dobbelblind, dobbel-dummy, RCT, 26 uker	Åpen RCT, 26 uker
Pasientpopulasjon	Individer tidligere behandlet med OAD mono- (30%) eller kombinasjonsterapi (70%) i minst 3 mnd	Individer tidligere behandlet med OAD mono- (35%) eller kombinasjonsterapi (65%) i minst 3 mnd	Individer tidligere behandlet med metformin $\geq 1,5$ g monoterapi i minst 3 mnd
Bakgrunnsbehandling	Glimepirid tabletter 4 mg/dag (p.o., q.d.)	Metformin tabletter 2 g/dag (p.o., b.i.d.)	Metformin tabletter dose $\geq 1,5$ g/dag (prestudie dose beholdt, p.o., b.i.d.)
Intervensjon	Liraglutid 0.6 mg, liraglutid 1.2 mg eller liraglutid 1.8 mg/dag (s.c., q.d.)	Liraglutid 0.6 mg, liraglutid 1.2 mg eller liraglutid 1.8 mg/dag (s.c., q.d.)	Liraglutid 1.2 mg eller liraglutid 1.8 mg/dag, (s.c., q.d.)
Komparator	Placebo eller rosiglitazon tabletter (4 mg/day , p.o., q.d.)	Placebo eller glimepirid tabletter 4 mg/dag (p.o., q.d.)	Sitagliptin tabletter 100 mg/dag (p.o., q.d.)
Utfallsmål	Endring i HbA1c etter 26 uker	Endring i HbA1c etter 26 uker	Endring i HbA1c etter 26 uker
Resultat	HbA1c liraglutid 1,2 mg: - 1,1% HbA1c rosiglitazon: - 0,4% *** Vekt liraglutid 1,2 mg: + 0,32 kg Vekt rosiglitazon: + 2,11 kg	HbA1c liraglutid 1,2 mg: - 1,0% Glimepirid: - 1,0% *** Vekt liraglutid 1,2 mg: - 2,6 kg Vekt glimepirid: + 1,0 kg	HbA1c liraglutid 1,2 mg: - 1,24% Sitagliptin: - 0,90% *** Vekt liraglutid 1,2 mg: - 2,86 kg Vekt sitagliptin: - 0,96 kg
Kommentar	Lav dose av komparator rosiglitazon.		2. linje studie etter svikt på metformin (ikke kombinasjonsbehandling med metformin + SU)

Sekundære endepunkter i studiene var: andel pasienter som nådde HbA1c < 7,0 %, andel pasienter som nådde HbA1c < 6,5 %, gjennomsnittlig vektendring, andel pasienter som opplevde kvalme, milde eller alvorlige hypoglykemier o.a.

Trippelterapi studier

	LEAD 4(12)	LEAD 5(13)	LEAD 6(6)
Design	Dobbelblind, dobbel-dummy, RCT, 26 uker	RCT, 26 uker Ikke blindet mht insulin.	Åpen RCT, 26 uker
Pasientpopulasjon	Individer tidligere behandlet med OAD mono- (17%) eller komb terapi (83%) i minst 3 mnd	Individer tidligere behandlet med OAD i minst 3 mnd	Individer tidligere behandlet med maks tolererte doser av metformin (27%) eller SU (10%) eller begge (63%) i minst 3mnd
Bakgrunnsbehandling	Metformin tabletter 2 g/dag (p.o., b.i.d.) og rosiglitazon tabletter 8 mg/dag (p.o., b.i.d.)	Metformin tabletter 2 g/dag (p.o., b.i.d.) og glimepirid tabletter 4 mg/dag (p.o., q.d.)	Metformin tabletter (prestudie dose beholdt) og/eller Sulfonylurea tabletter (prestudie dose beholdt eller redusert med max 50%)
Intervensjon	Liraglutid 1.2 mg eller liraglutid 1.8 mg/dag (s.c., q.d.)	Liraglutid 1.8 mg/dag (s.c., q.d.)	Liraglutid 1.8 mg/dag (s.c., q.d.)
Komparator	Placebo	Liraglutid placebo eller Insulin glargin (100 IU/mL) (individuell titrering, open label s.c., q.d.)	Exenatid 20 µg/dag, (s.c., b.i.d)
Utfallsmål	Endring i HbA1c etter 26 uker	Endring i HbA1c etter 26 uker	Endring i HbA1c etter 26 uker
Resultat	HbA1c liraglutid 1,2 mg: - 1,5% HbA1c placebo: - 0,5% *** Vekt liraglutid 1,2 mg: -1,0 kg Vekt placebo: + 0,6 kg	HbA1c liraglutid 1,8 mg: - 1,33% HbA1c insulin glargin: - 1,09% *** Vekt liraglutid 1,8 mg: -1,8 kg Vekt insulin glargin: + 1,6 kg	HbA1c liraglutid 1,8 mg: - 1,12% HbA1c exenatid 2 x 10 mcg: - 0,79% *** Vekt liraglutid 1,8 mg: -3,4 kg Vekt exenatid: -2,87 kg
Kommentar		Lav dose (24 IU/dag) insulin. Høy dose liraglutid.	Høy dose liraglutid

Sekundære endepunkter i studiene var: andel pasienter som nådde HbA1c < 7,0 %, andel pasienter som nådde HbA1c < 6,5 %, gjennomsnittlig vektendring, andel pasienter som opplevde kvalme, milde eller alvorlige hypoglykemier o.a.

Monoterapi studie

	LEAD 3(14)
Design	Dobbelblind, dobbel-dummy, RCT, 52 uker
Pasientpopulasjon	Individer tidligere behandlet med kun diett/mosjon eller en OAD i minst 2 mnd
Intervensjon	Liraglutid 1.2 mg eller liraglutid 1.8mg/dag (s.c., q.d.)
Komparator	Glimepirid tabletter 8 mg/dag (p.o., q.d.)
Utfallsmål	Endring i HbA1c etter 52uker
Kommentar	Utenfor godkjent indikasjon