

Refusjonsrapport

Alogliptin (Vipidia) til behandling av diabetes mellitus type 2

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

24-04-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Vipidia er indisert hos voksne over 18 år med diabetes mellitus type 2, for å forbedre glykemisk kontroll i kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler, inkludert insulin, når disse sammen med kosthold og mosjon ikke gir adekvat glykemisk kontroll

Bakgrunn:

Alogliptin er en DPP-4-hemmer til behandling av type 2 diabetes. Refusjonssøknaden gjelder hele indikasjonen.

Denne refusjonsrapporten omfatter kun en vurdering av:

- alogliptin i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea (SU)
- alogliptin 12,5 mg i kombinasjon med insulin til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, som ikke kan bruke metformin.

Legemiddelfirma har gjort en kostnadsminimeringsanalyse med DPP-4-hemmeren sitagliptin og vildagliptin som hovedkomparatorer. Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon som godt nok til å begrunne likeverdig effekt og sikkerhet av alogliptin sammenlignet med andre DPP-4-hemmere. Refusjonssøker tilbyr en refusjonspris for alogliptin som er på samme nivå som prisene for andre DPP-4-hemmere.

Legemiddelverket har tidligere vurdert at sitagliptin i kombinasjon med metformin og NPH-insulin oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon [1]. Merutgiften for folketrygden ble i denne saken beregnet å overskride bagatellgrensen, og innstilling i saken ble oversendt Helse- og omsorgsdepartementet i august 2013. Alogliptin og sitagliptin vil konkurrere om de samme pasientene hvis de innvilges forhåndsgodkjent refusjon til bruk sammen med metformin og insulin.

Refusjonsvedtak for alogliptin i kombinasjon med pioglitazon gjøres også separat. Refusjonssøker har ikke levert en helseøkonomisk analyse av alogliptin i kombinasjon med glitazon. Legemiddelverket har heller ikke tidligere vurdert kostnadseffektiviteten av å kombinere en DPP-4-hemmer med glitazon.

I tabellen under finnes en oversikt over saksreferansener for alogliptin:
Radene i grått gjelder dette dokumentet.

Saksnummer	Beskrivelse	Beslutning
14/00929	Alogliptin+ metformin og eller SU	Refunderes
14/00929	Alogliptin 12.5 mg og insulin ved nedsatt nyrefunksjon	Refunderes
14/00932	Vipdomet og eller SU	Refunderes
14/03918	Vipidia+ metformin+ insulin	Innstilling sendt til HOD
14/05383	Vipdomet+ insulin	Innstilling sendt til HOD
14/02322	Incresync	Avslag
14/05525	Vipidia+ glitazon	Avslag

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at alogliptin (Vipidia) innvilges forhåndsgodkjent refusjon med følgende refusjonsinformasjon:

For Vipidia 25 mg (vnr 096094, 419098)

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T90	Diabetes type 2	198	E11	Diabetes mellitus type 2	198

Vilkår: 198

Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med: - kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller- metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller- sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin.

For Vipidia 12,5 mg (vnr 027710, 506877)

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med insulin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T90	Diabetes type 2 med nyrekomplikasjoner	210	E11.2	Diabetes mellitus type 2 med nyrekomplikasjoner	210

Vilkår: 210

Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin på grunn av nedsatt nyrefunksjon

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	7
1 BAKGRUNN	8
1.1 DIABETES MELLITUS TYPE 2 (T2DM)	8
1.2 BEHANDLING	8
1.2.1 Behandling med alogliptin (Vipidia)	9
1.2.2 Behandling med komparator	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ALOGLIPTIN (VIPIDIA)	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING AV ALOGLIPTIN OG ORALE ANDRE ANTIDIABETIKA	10
2.3 RESULTATER FRA DEN INDIREKTE SAMMENLIGNINGEN	12
2.3.1 Direkte metaanalyse og mixed treatment comparison for DPP-4 hemmere mot placebo	12
2.4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	18
2.4.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	18
2.4.2 Kvalitet av dokumentasjonen.....	18
2.4.3 Oppsummering	18
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ALOGLIPTIN (VIPIDIA)	19
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	19
3.1.1 Analyseperspektiv	19
3.1.2 Kostnader	19
4 DISKUSJON	20
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	20
4.1.1 Vilkår	20
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	20
6 KONKLUSJON	21
REFERANSER	22

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Takeda Nycomed

Preparat: Vipidia

Virkestoff: Alogliptin

Indikasjon: Vipidia er indisert hos voksne over 18 år med diabetes mellitus type 2, for å forbedre glykemisk kontroll i kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler, inkludert insulin, når disse sammen med kosthold og mosjon ikke gir adekvat glykemisk kontroll

ATC-nr: A10BH04

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 17-01-2014

Saksbehandling startet: 24-01-2014

Vedtak fattet: 25-04-2014 dager

Saksbehandlingstid: 90 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Diabetes mellitus type 2 (T2DM)

Diabetes type 2 er en kronisk tilstand som kan medføre en rekke alvorlige komplikasjoner. Behandling er langvarig og i de fleste tilfeller livsvarig.

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

Type 2 diabetes er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. De akutte komplikasjonene ved diabetes er 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. 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. Prognose etter gjennomgått hjerteinfarkt er også dårligere hos personer med diabetes. Dårlig regulerte diabetikere har også en økt infeksjonstendens.

Det finnes omfattende litteratur over etiologien og alvorlighet av T2DM. Legemiddelverket henviser til eksisterende litteratur om sykdomsforløp, insidens, prevalens og alvorlighet [2]

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom er oppfylt.

1.2 Behandling

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

For medikamentell behandling av type 2 diabetes er det utgitt en nasjonal faglig retningslinje med behandlingsalgoritme [3]. 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. Medikamentellbehandling er livsvarig.

Legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.

1.2.1 Behandling med alogliptin (Vipidia)

Alogliptin er en hemmer av enzymet dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4 hemmere) som normalt bryter ned inkretinhormonene glukagon-lik peptid (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropisk peptid (GIP). GLP-1 og GIP er hormoner som frigjøres ved inntak av mat, ved å hemme nedbrytingen av disse hormonene gir alogliptin en økt effekt av dem.

Ved å øke nivået av aktive inkretiner, øker alogliptin insulinfrigjøring og reduserer glukagonnivåer på en glukoseavhengig måte. Hos pasienter med type 2-diabetes med hyperglykemi fører disse endringene i insulin- og glukagonnivåer til lavere hemoglobin A1c (HbA1c) og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner.

Vipidia er indisert hos voksne over 18 år med diabetes mellitus type 2, for å forbedre glykemisk kontroll i kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler, inkludert insulin, når disse sammen med kosthold og mosjon ikke gir adekvat glykemisk kontroll

Dosering

Den anbefalte dosen av alogliptin er én tablett á 25 mg én gang daglig (12,5 mg ved nedsatt nyrefunksjon) som tilleggsbehandling til metformin, et tiazolidindionpreparat, et sulfonylureapreparat eller insulin, eller som trippelbehandling med metformin og et tiazolidindionpreparat eller insulin. Når alogliptin brukes i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Ved nedsatt nyrefunksjon henvises det til SPC.

Den vanligste bivirkningen som ble rapportert var kløe, men også hodepine, magesmerter og infeksjoner i øvre luftveier var vanlige.

1.2.2 Behandling med komparator

Det finnes flere DPP-4 hemmere på det norske markedet: sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, og linagliptin.

Dosering kan variere ettersom noen må tas to eller en gang om dagen men kan anses som lik i form av effekt og bivirkninger.

I den legemiddeløkonomiske analysen brukes sitagliptin som hovedkomparator. Effektdata i en innsendt nettverks metaanalyse er for alle DPP-4-hemmerne. Denne konkluderer med at det er vist tilsvarende effekt og sikkerhet for DPP-4-hemmerne i behandling av type 2 diabetes, både som monoterapi og i kombinasjonsbehandling.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ALOGLIPTIN (VIPIDIA)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Effekt og sikkerhet for alogliptin er blant annet undersøkt i 14 fase III studier, hvorav 7 studier omtales som hovedstudier og 7 studier er tilleggsstudier, se tabellen under for oversikt over inkluderte studier som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen.

Tabell 1: Oversikt over hovedstudier og tilleggsstudier for alogliptin

Indication	Main Studies	Supportive Studies
Add-on to MET	008, 305(a), 010	302, 322OPI-001
Add-on to SU	007, 010	
Add-on to TZD	009, 010	322OPI-002
Add-on to MET and TZD	009, 322OPI-004, 010	322OPI-001
Add-on to insulin (with or without MET)	011, 010	
Other supportive studies (eg, special populations)		
402, a CV outcomes study with high-risk CV subjects and varying degrees of renal impairment (a); 303, elderly subjects; 012, long-term OLE; and 301, postprandial lipids		

(a) Studies are ongoing at the time of the evaluation of this application; interim results are presented in this document.

Det henvises til EPAR fra EMA [4] for mer informasjon om studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen.

2.2 Indirekte sammenligning av alogliptin og orale andre antidiabetika

Det foreligger ingen direkte sammenliknende studier mellom alogliptin og andre DPP-4 hemmere. Refusjonssøker har derfor utarbeidet en nettverksmetaanalyse basert på en systematisk oversikt og et grundig litteratursøk for de mest relevante sammenlikningsalternativene. Nettverksmetaanalysen er også publisert i en kortere versjon av Craddy et al. [5] og bygger på tidligere publisert systematisk oversikt av Esposito et al. [6].

Hensikten med den indirekte sammenlikningen er å kunne sammenligne effekt og sikkerhet av alogliptin med andre orale og injiserbare antidiabetika, inkludert insulin, i behandling av voksne pasienter med T2DM som får mono-, dual- eller trippelterapi.

Elektronisk litteratursøk ble utført november 2012, uten data eller språk restriksjoner. For nærmere beskrivelse av hvilke databaser og søkeord som ble benyttet i litteratursøket, henvises det til publisert artikkel av Craddy et al [5]. Følgende kriterier lå til grunn for vurdering om inklusjon i oversikten:

- Populasjon: pasienter med T2DM og utilstrekkelig glykemisk kontroll, alle aldre og begge kjønn.
- Intervensjon: DPP-4 hemmere, GLP-1 analoger, SGLT2 (dapagliflozin) eller pioglitazon brukt i behandling av T2DM som mono-, dual- eller trippelterapi.
- Komparator: alle antidiabetika på markedet, placebo eller standard behandling for diabetes.
- Utfall: alle relevante endepunkter for effekt og sikkerhet rapportert i de kliniske studiene, inkludert: HbA1c, fastende plasma glukose (FPG), LDL, HDL, triglyserider, vekt, hypoglykemi og alvorlige bivirkninger.
- Studie design: blindet og ublandet randomiserte kontrollerte kliniske studier (RCTer), helseøkonomiske evalueringer, systematiske oversikter og metaanalyser. Observasjonsstudier og retrospektive analyser ble ikke inkludert i oversikten.

Studier ble ekskludert basert på følgende kriterier:

- Artikler som rapporterte oppfølgingsfaser av en RCT som allerede var inkludert.
- Ingen relevant komparator inkludert i studien.
- Feil pasientpopulasjon, eks. pasienter med adekvat glykemisk kontroll, pasienter med diabetes type 1.
- Cross-over studier
- Duplikat av data.
- Ufullstendig informasjon rapportert i studien.

Studiene funnet frem basert på søk i relevante databaser ble så selektert videre basert på titler/abstrakt etterfulgt av en sekundær screening.

Oversikten fant 6 601 artikler, hvor 163 artikler møtte inklusjonskriteriene og 85 publikasjoner fra 83 RCTer inneholdt data som var passende og relevant for analysen.

For å bestemme effekt og sikkerhet av de forskjellige behandlingene fremkommet via den systematiske oversikten, ble materialet metaanalysert. Først ble den direkte evidensen vurdert ved å benytte en random effekt modell for hver DPP-4 hemmer som mono-, dual- og trippel behandling mot samme komparatorarmer. I studier hvor man rapporterte resultater for flere ulike doser av legemidlet, var det kun doser ved medisinsk godkjent indikasjon som ble benyttet. Data ble presentert som effektestimater med 95 % CI. Heterogenitet ble fastslått ved å benytte I^2 .

Deretter ble en mixed treatment comparison (MTC) utført for å muliggjøre sammenligning mellom behandlinger som ikke direkte inngår i noen av RCTene. Det ble gjort sammenligning for viktige effekt- og sikkerhetsmål som endring i HbA1c fra baseline, andel pasienter som når HbA1c <7 %, vekt og hypoglykemiske hendelser.

2.3 Resultater fra den indirekte sammenligningen

Først ble direkte evidens fastslått for hver DPP-4 hemmer, som mono-, dual eller trippelterapi mot placebo, metformin, SU, metformin pluss SU, pioglitazon, metformin pluss pioglitazon, insulin og metformin pluss insulin. MTC ble deretter utviklet fra nettverket av studier som ble identifisert i den systematiske oversikten.

MTC viste ingen forskjeller mellom de ulike DPP-4 hemmerne i gjennomsnittlig endring fra baseline i HbA1c, vekt eller andel av pasienter som oppnår HbA1c < 7 % eller andel pasienter som opplever hypoglykemisk hendelse.

Som et eksempel på den direkte sammenligningen og mixed treatment comparison presenteres kun nettverket for gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline ettersom dette representerer det mest komplekse behandlingsnettverket og inkluderer de fleste studiene. Resultatene fra nettverksmetaanalysen blir kun presentert for DPP-4 hemmere i monoterapi.

2.3.1 Direkte metaanalyse og mixed treatment comparison for DPP-4 hemmere mot placebo

Data ble pooled i en direkte metaanalyse ved bruk av en random effekt modell for alle studier som sammenlignet seg med placebo, dette for å finne effekten av hver DPP-4 hemmer og placebo.

Alle DPP-4 hemmere var signifikant mer effektive i å oppnå reduksjon i HbA1c og oppnå HbA1c nivå < 7 % sammenlignet med placebo. I^2 for sitagliptin i endepunktet HbA1c < 7 % kan representere heterogenitet (63,7 %). Relativ behandlingseffekt i MTC analysen viser at DPP-4 hemmere som monoterapi var signifikant mer effektive enn placebo i å redusere HbA1c fra baseline. Se Tabell 1

Tabell 1 Resultater fra direkte sammenligning for monoterapibehandling mot placebo

Intervention	Alogliptin 25 mg QD		Saxagliptin 5 mg QD		Sitagliptin 100 mg/day		Vildagliptin 50 mg BID	
Endpoint	Weighted mean difference (95% CI)	I²	Weighted mean difference (95% CI)	I²	Weighted mean difference (95% CI)	I²	Weighted mean difference (95% CI)	I²
HbA1c change from baseline	-0.797* (-0.943, -0.651)	0%	-0.593* (-0.811, -0.375)	0%	-0.788* (-0.954, -0.622)	3.2%	-0.60* (-0.80, -0.40)	0%
Weight change from baseline	0.049 (-0.53, 0.62)	0%	-	-	0.717* (0.37, 1.06)	-	1.25* (0.47, 2.03)	0%
Endpoint	Odds Ratio (95% CI)	I²	Odds Ratio (95% CI)	I²	Odds Ratio (95% CI)	I²	Odds Ratio (95% CI)	I²
Patients achieving HbA1c <7%	3.157* (1.87, 5.49)	0%	1.909* (1.03, 3.56)	**	3.934* (2.20, 7.05)	63.7%	4.105* (1.95, 8.63)	**
Patients with hypoglycaemic event	0.949 (0.06, 15.45)	**	0.257 (0.49, 13.13)	**	0.924 (0.23, 3.77)	0%	-	-

BID, twice daily; QD, once daily

*statistically significant versus placebo

** Only 1 study eligible

I² highlighted in grey may represent substantial heterogeneity

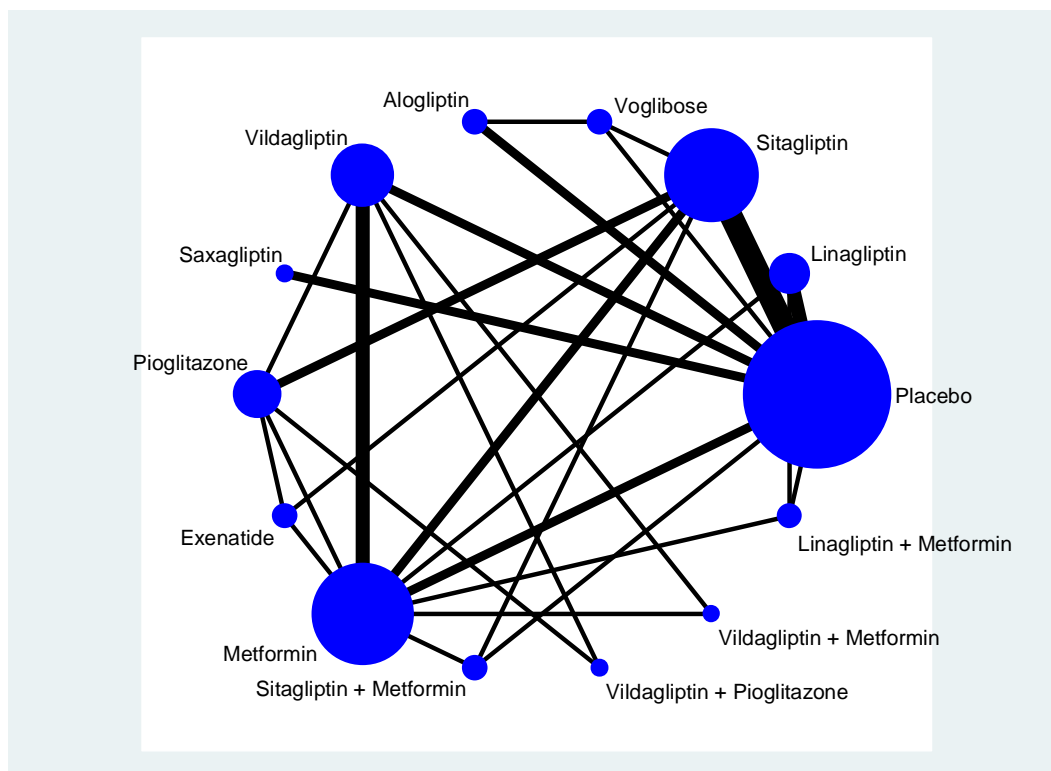
Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Mixed treatment comparison (MTC):

HbA1c endring fra baseline

Totalt ble 21 studier identifisert hvor gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline var rapportert. Nettverket for gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline er vist under i figur 1.

Figur 1 Nettverk for sammenligning av gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline for DPP-4 hemmere monoterapi



The width of the lines is proportional to the number of trials comparing each pair of treatments, and the size of each node is proportional to the number of trials for each treatment

Tabell 2 under viser resultatet fra MTC for DPP-4 hemmere i monoterapi, for endepunktet gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline.

Tabell 2: Resultat av MTC analysen mellom DPP-4 hemmere monoterapi og placebo for HbA1c endring fra baseline

Treatment	Weighted mean change in HbA1c (95% CI)
Sitagliptin (n=1632)	-0.75 (-0.90, -0.60)*
Alogliptin (n=586)	-0.74 (-0.99, -0.49)*
Vildagliptin (n=1358)	-0.67 (-0.87, -0.47)*
Saxagliptin (n=575)	-0.61 (-0.91,-0.31)*

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

*statistically significant versus placebo

For gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline i absolutte tall ble det benyttet baselinestudie med størst n for placebo som antatt effekt for placebo; gjennomsnittlig (SE) 0,18 (0,006). Resultatet er vist i tabell 3 under.

For endepunktet gjennomsnittlig endring i HbA1c fra baseline viste alle DPP-4 hemmere reduksjon i HbA1c, dvs forbedring for pasienten. Ettersom alle konfidensintervallene overlapper, kan vi anta non-inferioritet for alle DPP-4 hemmere.

Tabell 3: Resultat fra MTC analysen for hver DPP-4 hemmer i absolutt behandlingseffekt for HbA1c endring fra baseline

Treatment	Weighted absolute change in HbA1c (95% CI)
Sitagliptin (n=1632)	-0.59 (-0.75, -0.43)
Alogliptin (n=586)	-0.58 (-0.83, -0.33)
Vildagliptin (n=1358)	-0.52 (-0.71, -0.31)
Saxagliptin (n=575)	-0.45 (-0.75,-0.15)

Sannsynlighet for at pasienter oppnår HbA1c < 7 %

For endepunktet pasienter som når HbA1c < 7 % var det totalt 14 studier inkludert i MTC. Pasienter behandlet med DPP-4 hemmere unntatt saxagliptin hadde statistisk signifikant høyere sannsynlighet for å nå HbA1c under 7 % enn placebo. Resultat av MTC for hver DPP-4-hemmer i monoterapi sammenlignet med placebo er vist i tabell 4. Ettersom alle 95 % credible intervals overlapper, kan vi anta non-inferioritet mellom behandlingene.

Tabell 4: MTC for DPP-4 hemmere monoterapi: absolutt sannsynlighet for å oppnå HbA1c < 7 %

Treatment	Absolute probability of achieving HbA1c <7% (95% CI)
Alogliptin (n=586)	0.40 (0.34, 0.59)
Vildagliptin (n=1273)	0.39 (0.24, 0.55)
Sitagliptin (n=717)	0.37 (0.24, 0.51)
Linagliptin (n=622)	0.34 (0.19, 0.53)
Saxagliptin (n=298)	0.25 (0.11, 0.44)

Endring i vekt fra baseline

Resultatene fra MTC analysen viser at behandling med sitagliptin og vildagliptin resulterte i en signifikant økning i vekt sammenlignet med placebo. Alogliptin hadde en liten, men ikke signifikant vektøkning sammenlignet med placebo.

Gjennomsnittlig absolutt vektendring fra baseline er vist i tabell 5. Endring i vekt for placebo var gjennomsnittlig (SE); -0,492 (0,070). Det resulterte i at alogliptin fikk en ikke-signifikant vekt reduksjon fra baseline. Sitagliptin og vildagliptin resulterte i ikke-signifikant vekt økning fra baseline. Ettersom alle credible intervals overlapper, kan vi anta non-inferioritet. Ingen data var tilgjengelig for saxagliptin.

Tabell 5: Resultater fra MTC analysen for hver DPP-4 hemmer i monoterapi sammenlignet med placebo for endepunktet absolutt vektendring fra baseline

Treatment	Mean absolute weight change from baseline in kilograms (95% CI)
Alogliptin (n=808)	-0.17 (-0.60, 0.23)
Linagliptin (n=428)	-0.12 (-0.62, 0.38)
Sitagliptin (n=763)	0.20 (-0.18, 0.60)
Vildagliptin (n=2191)	0.33 (-0.12, 0.80)

Hypoglykemiske hendelser

Totalt 20 relevante studier rapporterte hypoglykemiske hendelser og er inkludert i MTC analysen for DPP-4 hemmere i monoterapi. Alogliptin, sitagliptin og vildagliptin hadde en lavere odds for hypoglykemiske hendelser enn placebo. Resultat fra MTC hvor DPP-4 hemmere sammenlignes med placebo for endepunktet hypoglykemi er presentert i tabell under. Vi kan også her anta non-inferioritet grunnet overlappende credible intervals.

Tabell 6 Resultater fra MTC analysen for hver DPP-4 hemmer i monoterapi sammenlignet med placebo for endepunktet hypoglykemiske hendelser

Treatment	Absolute probability of patient having a hypoglycaemic event (95% CI)
Linagliptin (n=797)	0.008 (0.000028,0.0042)
Alogliptin (n=586)	0.0013 (0.000032,0.0071)
Sitagliptin (n=1500)	0.0029 (0.00046,0.0097)
Vildagliptin (n=2113)	0.0037 (0.00043, 0.014)
Saxagliptin (n=590)	0.0088 (0.00062, 0.038)

Den direkte sammenlignede metaanalysen og mixed treatment comparison (MTC) analysen ble også utført for alle DPP-4 hemmere kombinasjonsbehandling:

DPP-4 hemmere pluss metformin

Alle DPP-4 hemmere i kombinasjon med metformin var signifikant mer effektive i å senke HbA1c enn metformin alene. Metaanalysen viser at alogliptin er non-inferior til andre DPP-4 hemmere i kombinasjon med metformin for de relevante endepunktene.

DPP-4 hemmere pluss sulfonylurea (SU)

MTC analysen viser at alle DPP-4 hemmere som dualterapi med SU var signifikant mer effektive sammenlignet med SU alene i å senke blodsukkeret. Alogliptin i kombinasjon med SU var også non-inferior til andre DPP-4 hemmere.

DPP-4 hemmere pluss insulin

Studien av alogliptin i kombinasjon med insulin er ikke inkludert i MTC analysen. Legemiddelverket anser dette som en svakhet. Det er vist at alogliptin i monoterapi og i kombinasjon med andre glukosesenkende legemidler er non-inferior til andre DPP-4 hemmere. Med dette grunnlaget anser Legemiddelverket det sannsynlig at alogliptin i kombinasjon med insulin, for pasienter med nedsatt nyrefunksjon som ikke kan bruke metformin, vil ha effekt i samme størrelsesorden som vildagliptin og sitagliptin brukt i kombinasjon med insulin.

2.4 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.4.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Legemiddelverket anser studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe som relevant i forhold til norsk pasient populasjon. HbA1c nivå i pasient base lien samt BMI og andre relevante kjennetegn er overens med den pasient populasjon det søkes refusjon for.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis anses også som relevant og i henhold til SPC til de forskjellige DPP-4 hemmere som finnes på det norske markedet.

Komparator i forhold til klinisk praksis anses som relevant. Firma bruker i sin kostnadsminimeringsanalyse sitagliptin som hoved komparator men bruker alle andre DPP-4 hemmere for å dokumenter via en MTC sammenlignbar effekt og bivirkningsprofil.

Det finnes ikke harde endepunkter i innsendte studiene. Dette i seg selv er en svakhet. Firma bruke som endepunkt i sin MTC disse som er mest relevante for søknaden. Endring i HbA1c, sansynnlighet for å oppnå HbA1c lavere enn 7%, vekt endring, hypoglykemier, m.m. Det er disse endepunktene som er blitt brukt for å redegjøre kostnadseffektiviteten av de fleste DPP-4 hemmere som er refundert.

Legemiddelverket anser valgte endepunktene som relevante nok til å redegjøre sammenlignbar effekt og bivirkningsdata i den innsendte kostnadsminimerings analyse

2.4.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Innsendt effektdata dokumentasjon anses som relevant for omsøkt pasientgruppe. Når det gjelder MTC, anses dette som god nok dokumentasjon, selv om studier der en direkte sammenligning er brukt er å foretrekke.

2.4.3 Oppsummering

Oppsummert anser Legemiddelverket innsendt dokumentasjon som godt nok grunnlag til å dokumentere likeverdig effekt og bivirkninger mellom alogliptin og andre DPP-4 hemmere. Forutsetningene for en kostnadsminimerings analyse der alogliptin brukes i kombinasjon med metformin og/eller SU i den pasientpopulasjon de søkes refusjon for er oppfylt.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ALOGLIPTIN (VIPIDIA)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse der komparator er i stor grad Januvia (sitagliptin). Søker begrunner valg av sitagliptin som komparatorbasert på markedsandel for DPP-4 hemmere i Norge, der Januvia har størst markedsandel. Søkeren bruker også alle de andre DPP-4 hemmere i sin redegjørelse av kostnadsminimeringsanalyse. Det forutsettes at effekt og bivirkninger er sammenlignbare mellom DPP-4 hemmere (se punkt 2) samt at prisen for Vipidia er i samme priskorridor som andre DPP-4 hemmere.

Firma har søkt refusjon med refusjonpris.

Legemiddelverket anser som rimelig å anta at effekt og bivirkningsdata er sammenlignbare og godtar en kostnadsminimeringsanalyse.

3.1.1 Analyseperspektiv

Søkers kostnadsminimeringsanalyse omhandler kun legemiddelkostnader.

Legemiddelverket godtar alle andre forutsetningene gitt en kostnadsminimerings analyse.

3.1.2 Kostnader

Legemiddelfirma har søkt refusjon med refusjonspris som vises i tabellen under:

Product number	Product	Active substance	Strenght	Number of units	PPP (AIP) per tablet NOK	PPP (AIP) per pack NOK	PSP incl VAT (AUP) per tablet NOK	PSP incl VAT (AUP) per pack NOK
96094	Vipidia	Alogliptin	25 mg	28	9,68	270,98	13,93	390,14
419098	Vipidia	Alogliptin	25 mg	98	8,28	811,81	11,09	1 086,46
27710	Vipidia	Alogliptin	12,5 mg	28	4,89	137,00	7,66	214,48
506877	Vipidia	Alogliptin	12,5 mg	98	4,89	479,50	6,72	658,61

I tabellen under vises priser for de andre DPP-4 hemmere som er markedsført i Norge og har refusjon.

Handelsnavn	Styrke	Mengde per beholder	Enhetspris AIP	Enhetspris AUP	Kostnad per dag AUP
Galvus	50 mg	90	4,89	6,76	13,52
Januvia	100 mg	98	9,79	13,02	13,02
Januvia	100 mg	98	9,79	13,02	13,02
Januvia	25 mg	98	5,16	7,06	7,06
Januvia	50 mg	98	5,16	7,06	7,06
Onglyza	2,5 mg	98	9,68	12,88	12,88

Onglyza	5 mg	98	9,79	13,02	13,02
Trajenta	5 mg	90	9,59	12,80	12,80

Med foreslåtte refusjonspris anser Legemiddelverket at alogliptin kan anses som kostnadseffektivt, gitt forutsetningene over.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelverkets samlede vurdering er at alogliptin oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon ihht. legemiddelforskriften § 14-13:

- 1) *Diabetes mellitus type 2 er en kronisk alvorlig sykdom;*
- 2) *Medikamentell behandling for diabetes mellitus type 2 er livet ut.*
- 3) *Effekten hos definert populasjon anses som godt dokumentert.*
- 4) *Kostnadene står i rimelig forhold til behandlingmessig verdi og til kostnader for alternativ behandling.*

Legemiddelverkets samlede vurdering er at Vipidia oppfyller de faglige kriteriene for å kunne innvilge forhåndsgodkjent refusjon ihht. legemiddelforskriften § 14.13.

4.1.1 Vilkår

Det settes samme refusjonsvilkår som for de andre DPP-4 hemmere:

198 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med: - kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea, eller sulfonylurea alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke metformin. Gjelder for Vipidia 25 mg

210 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke kan bruke metformin på grunn av nedsatt nyrefunksjon Gjelder for Vipidia 12.5 mg

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Siden alogliptin vil fortrenge andre preparater som allerede er refunderte og kostnader per dag ikke er høyere enn for preparatene den vil fortrenge, er det rimelig å anta at å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for alogliptin ikke vil medføre økte utgifter for Folketrygden.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med alogliptin (Vipidia) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 24-04-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
Seksjonssjef

Pilar Martin Vivaldi
Helle Endresen

saksbehandlere

REFERANSER

1. *Refusjonsrapport: Sitagliptin (Januvia 100 mg og Janumet) til behandling av diabetes mellitus type 2. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2.* 2013; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Januvia%20100%20mg%20og%20Janumet_diabetes%20II_med%20NPH%20Oinsulin.pdf.
2. *Diabetesforbundet.* Available from: <http://diabetes.no/>.
3. Helsedirektoratet. *Nasjonale faglige retningslinjer: Diabetes - Forebygging, diagnostikk og behandling* 2011; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/diabetes/forside>.
4. European Medicines Agency. *European public assessment report (EPAR) for Vipidia.* 2013; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002182/human_med_001696.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
5. Craddy, P., et al., *Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison* *Diabetes Ther*, 2014. **25**(doi): p. 25.
6. Esposito, K., et al., *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials.* *Diabetes Obes Metab.*, 2011. **13**(7): p. 594-603. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01380.x.

Appendix
Resultater fra MTC

	Alogliptin	Linagliptin	Saxagliptin	Sitagliptin	Vildagliptin
monotherapy					
HbA1c change from baseline (weighted mean change, 95% CI)	-0.74 (-0.99,-0.49)*	-0.74 (-0.96,-0.51)*	-0.61 (-0.91,-0.31)*	-0.75 (-0.90,-0.60)*	-0.67 (-0.87,-0.47)*
Odds ratio of achieving HbA1c <7% (95% CI)	4.29 (2.10,8.00)	3.33 (1.60,6.27)*	2.11 (0.86,4.39)*	3.64 (2.18,5.71)*	4.02 (2.11,6.89)*
Weight change from baseline (mean change in kilograms, 95% CI)	0.32 (-0.08,0.70)	0.37 (-0.11,0.86)	-	0.70 (0.33,1.08)*	0.83 (0.39,1.27)*
Odds ratio of having a hypoglycaemic event (95% CI)	0.27 (0.008,1.39)	0.18 (0.0074,0.77)*	1.86 (0.169,7.39)	0.61 (0.14,1.66)	0.78 (0.13,2.56)
DPP-4 + metformin					
HbA1c change from baseline (weighted mean change, 95% CI)	-0.68 (-0.96,-0.40)*	-0.57 (-0.75,-0.40)*	-0.61 (-0.79,-0.44)*	-0.64 (-0.79,-0.50)*	-0.59 (-0.75,-0.44)*
Odds ratio of achieving HbA1c <7% (95% CI)	6.41 (3.15,11.98)* [‡]	3.37 (1.91,5.72)*	2.17 (1.56,2.95)* [‡]	2.87 (2.13,3.82)*	2.45 (1.65,3.50)*
Weight change from baseline (mean change in kilograms, 95% CI)	0.26 (-1.50,2.02)	0.17 (-5.58,5.80)	-	-0.28 (-1.65,1.05)	0.87 (-0.26,1.99)
Odds ratio of having a hypoglycaemic event (95% CI)	0.24 (0.02,1.00)	0.72 (0.32,1.35)	0.81 (0.44,1.40)	1.32 (0.72,2.23)	0.78 (0.33,1.58)
DPP-4 + sulphonylurea					
HbA1c change from baseline (weighted mean change, 95% CI)	-0.47 (-0.87,-0.08)*	-0.47 (-0.90,-0.03)*	-0.66 (-1.17,-0.15)*	-0.68 (-1.00,-0.37)*	-0.81 (-1.08,-0.51)*
Odds ratio of achieving HbA1c <7% (95% CI)	2.82 (0.43,9.20)	6.78 (0.56,28.07)	3.79 (0.59,12.19)	2.00 (0.22,7.57)	5.81 (1.35,15.11)*
Weight change from baseline (mean change in kilograms, 95% CI)	0.83 (-0.60,2.26)	0.44 (-1.25,2.14)	0.48 (-0.92,1.89)	0.68 (-0.42,1.91)	0.95 (-0.12,2.03)
Odds ratio of having a hypoglycaemic event (95% CI)	1.44 (0.31,4.13)	1.71 (0.22,6.33)	1.73 (0.42,4.67)	4.74 (0.87,15.75)	3.69 (0.61,13.16)
DPP-4 + metformin + sulphonylurea					

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

HbA1c change from baseline (weighted mean change, 95% CI)	-	-	-	-0.91 (-7.30,5.43)	-0.76 (-6.97,5.47)
Odds ratio of achieving HbA1c <7% (95% CI)	-	-	-	-	-
Weight change from baseline (mean change in kilograms, 95% CI)	-	0.32 (-5.93,6.58)	-	1.78 (-4.54,8.07)	-
Odds ratio of having a hypoglycaemic event (95% CI)	-	7.17 (0.05,33.96)	-	12.92 (0.095,62.92)	9.89 (0.065,49.84)

	Alogliptin	Linagliptin	Saxagliptin	Sitagliptin	Vildagliptin
DPP-4 + pioglitazone					
HbA1c change from baseline (weighted mean change, 95% CI)	-0.64 (-0.86,-0.39)*	-0.50 (-0.89,-0.11)*	-	-0.88 (-1.28,-0.45)*	-0.51 (-0.77,-0.26)*
Odds ratio of achieving HbA1c <7% (95% CI)	3.31 (1.844,5.56)*	1.87 (0.72,4.00)	-	4.23 (1.66,8.67)*	2.40 (1.34,4.05)*
Weight change from baseline (mean change in kilograms, 95% CI)	0.54 (-0.20,1.32)	1.20 (0.06,2.34)*	-	1.10 (-0.42,2.61)	0.24 (-0.93,1.40)
Odds ratio of having a hypoglycaemic event (95% CI)	20.15 (0.68,110.3)	13.24 (0.14,78.65)	-	3.22 (0.089,14.99)	0.49 (0.027,2.14)

	Alogliptin	Linagliptin	Saxagliptin	Sitagliptin	Vildagliptin
DPP-4 + insulin					
HbA1c change from baseline (weighted mean change, 95% CI)	-	-	-	-0.41 (-5.07,4.25)	-0.55 (-3.87,2.72)
Odds ratio of achieving HbA1c <7% (95% CI)	-	-	-	-	-
Weight change from baseline (mean change in kilograms, 95% CI)	-	-	-	-1.81 (-8.07,4.50)	0.78 (-5.63,7.02)

Odds ratio of having a hypoglycaemic event (95% CI)	-	-	-	2.74 (0.057,13.79)	7.30 (0.045,37.12)
--	---	---	---	-----------------------	-----------------------

*statistically significant versus comparator; monotherapy versus placebo, DPP-4 + metformin versus metformin, DPP-4 + SU versus SU, DPP-4 + metformin + SU versus metformin + SU, DPP-4 + pioglitazone versus pioglitazone, DPP-4 + insulin versus insulin

[†]Data generated from separate MTC's for each outcome, [‡]statistically significant between alogliptin + metformin and saxagliptin + metformin.