

Hurtig metodevurdering

Xultophy (liraglutid/ insulin degludec) til behandling av diabetes type 2.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

19-09-2016

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. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos søkeren. Analysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte/risiko balansen som allerede er utredet under prosedyren for markedsføringstillatelse. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet i dette systemet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under bagatellgrensen. 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 liraglutid/ insulin degludec (Xultophy) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Bakgrunn

Xultophy er et legemiddel til behandling av diabetes type 2. Den generelle kliniske effekten ved behandling av diabetes type 2 er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Det søkes om refusjon for voksne med diabetes type 2 som behandles med basal insulin, og som har behov for mer intensiv behandling. Dette gjelder om lag 5700 pasienter, [REDAKERT]. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den største andelen av pasientene med diabetes type 2 som ikke når blodglukosemålet med tillegg av basalinsulin (NPH), intensiverer behandlingen ved å legge til hurtigvirkende insulin. Kombinasjon av GLP-1 analog og basalinsulin er et annet alternativ, og liraglutid har nylig fått forhåndsgodkjent refusjon for bruk sammen med basalinsulin for disse pasientene. Xultophy (liraglutid/ insulin degludec) har i en indirekte sammenligning vist å ha omtrent lik effekt og sammenlignbar frekvens av bivirkninger som løs kombinasjon av liraglutid og basalinsulin.

Langvarighet

Legemiddelverket mener at diabetes type 2 oppfyller kravet om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Alvorlighet

Legemiddelverket vurderer at diabetes type 2 oppfyller kravet om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Xultophy står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Kostnadene forbundet med behandlingen er lavere enn med løs kombinasjon av liraglutid og basalinsulin når det tas hensyn til at man sparer 1 nål per dag til injeksjon.

Legemiddelverkets totalvurdering

Med tilsvarende effekt og bivirkninger fremstår derfor Xultophy som et kostnadseffektivt alternativ til løs kombinasjon av liraglutid og NPH insulin, gitt dagens legemiddelpriser.

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt, behov for langvarig behandling og kostnadseffektivitet, samt usikkerhet i analysene, oppfyller Xultophy kriteriene for å få innvilget forhåndsgodkjentrefusjon med dagens legemiddelpriser.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at liraglutid/insulin degludec (Xultophy) innvilges forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med metformin når metformin kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.					
<u>Refusjonskoder:</u>					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T90	Diabetes type 2	225	E11	Diabetes mellitus type 2	225
<u>Vilkår:</u>					
225	Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.				

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemidlet Xultophy (liraglutid/ insulin degludec). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av liraglutid/ insulin degludec etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Det antas at i underkant av 200 000 personer har diabetes type 2 i Norge, og de aller fleste er voksne. Av disse er det antatt at om lag 14% behandles med insulin, og at 30% av disse ikke har tilstrekkelig glykemisk kontroll (definert ved HbA1c < 7,5%). Det er beregnet at om lag 5700-5900 pasienter årlig vil kunne være aktuelle for behandling med mer intensiv behandling [REDACTED]

Langvarighet

Konklusjon: tilstanden er kronisk. Det er behov for eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at diabetes type 2 oppfyller kravet om alvorlighet i blåreseptforskriften, tilsvarende som for andre legemidler mot type 2 diabetes som har forhåndsgodkjent refusjon allerede. Det er ikke gjort egne beregninger i forbindelse med denne refusjonssøknaden.

Behandling i norsk klinisk praksis

I nasjonale faglige retningslinjer fremgår at metformin er førstevalget ved medikamentelt behandlingsskrevende diabetes type 2. Retningslinjene sidestiller sulfonylurea, DPP-4-hemmer, SGLT2-hemmer, GLP-1 analog og basalinsulin som andrevalg, men anbefaler å velge et medikament der sikkerheten er dokumentert gjennom lang erfaring eller i kontrollerte studier. Xultophy antas først å være aktuell behandling for de pasientene som ikke får tilstrekkelig blodsukkersenkende effekt med basalinsulin.

Den antas at den største andelen av pasientene med diabetes type 2 som ikke når blodglukosemålet med tillegg av basalinsulin (NPH), intensiverer behandlingen ved å legge til hurtigvirkende insulin. Kombinasjon av GLP-1 analog og basalinsulin er et annet alternativ, og liraglutid har nylig fått forhåndsgodkjent refusjon for bruk sammen med basalinsulin for disse pasientene. Xultophy antas først og fremst å fortrenge bruk av løs kombinasjon av GLP-1 analog og basalinsulin, og i noen grad også behandling med basal-bolus insulin.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

De to hovedstudiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for Xultophy, viser effekt og sikkerhet av

- 1) Liraglutid/ insulin degludec vs liraglutid vs insulin degludec (3-armet studie) i tillegg til peroral metformin hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert på peroral metformin (eller metformin + pioglitazon).
- 2) Liraglutid/ insulin degludec vs insulin degludec i tillegg til metformin hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert på basalinsulin og perorale antidiabetika.

Xultophy (liraglutid/ insulin degludec) har i en indirekte sammenligning vist å ha omtrent lik effekt på glykosylert hemoglobin og sammenlignbar frekvens av bivirkninger (hypoglykemier) som løs kombinasjon av liraglutid og basalinsulin.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene rapportert under behandling med Xultophy er hypoglykemi og gastrointestinale bivirkninger som kvalme og diaré. Bivirkningene er tilsvarende som for enkeltsubstansene liraglutid og insulin.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Novo Nordisk har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter lik effekt, og samtidig ikke høyere behandlingstkostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene er de samme som i base case analysen til Novo Nordisk, bortsett fra at legemiddelprisene er korrigert.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Xultophy står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen

	Liraglutid/ insulin degludec	Liraglutid + NPH insulin	Differanse
Totale kostnader per pasient per år	17 936 NOK	18 874 NOK	• 938 NOK
Totale QALYs	N/A	N/A	N/A
Totale leveår			
Merkostnad per vunnet QALY	N/A	N/A	N/A
Merkostnad per vunnet leveår			

Liraglutid/insulin degludec er kostnadsbesparende i hovedanalysen i forhold til løs kombinasjon av liraglutid og basalinsulin (NPH). Kostnadsbesparelsen er på 938 NOK per pasient per år, basert på maks AUP for de aktuelle legemidlene, kostnadene for ekstra nål til injeksjon, og forutsetninger om dosering i klinisk praksis.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for folketrygden ved å ta i bruk liraglutid/ degludec ved behandling av diabetes type 2 til pasienter som ikke oppnår mål om blodsukkerkontroll ved bruk av basalinsulin, vil være om lag 1,9 millioner NOK i år 5. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt, behov for langvarig behandling og kostnadseffektivitet, oppfyller Xultophy kriteriene for å få innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	8
SØKNADSLOGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN	12
1.1 DIABETES TYPE 2	12
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	12
1.3 BEHANDLING	12
1.3.1 <i>Behandling med liraglutid/ insulin degludec</i>	12
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	13
2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE RELATIV EFFEKT	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	16
2.1.1 <i>Indirekte sammenligning (IPD MA)</i>	17
3 PICO	18
3.1 PASIENTPOPULASJON	18
3.2 INTERVENSJON	18
3.3 KOMPARATOR.....	19
3.4 UTFALLSMÅL.....	20
3.4.1 <i>Effekt og bivirkninger</i>	20
3.4.2 <i>Helsenytte/helsetap</i>	21
4 ØKONOMISK ANALYSE	21
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	21
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	21
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	21
4.2 RESULTATER	22
4.2.1 <i>Firmaets hovedanalyse</i>	22

4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	23
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	23
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	24
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	24
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	25
5.3	BUDSJETTVIRKNING	25
6	DISKUSJON	27
6.1	REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	27
7	KONKLUSJON	27
	REFERANSER	29
	APPENDIKS 2 BUDSJETTANALYSE	30
	FORUTSETNINGER I BUDSJETTANALYSEN	30
	APPENDIKS 3 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	31

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Novo Nordisk Scandinavia AS	
Preparat:	Xultophy	
Virkestoff:	Liraglutid og insulin degludec	
Indikasjon:	Xultophy er indisert for behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll i kombinasjon med orale glukosesenkende legemidler når disse alene eller kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll	
ATC-nr:	A10 AE56	
Søknadsprosess		
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17-2-2016	
Saksbehandling startet	24-2-2016	
Opphold i saksbehandlingen	27 dager	
Vedtak fattet	19-09-2016	
Saksbehandlingstid	177 dager	
Saksutredere	Christina Kvalheim Anja Schiel	
Kliniske eksperter	N/A	
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>		

ORDLISTE

T2D	Diabetes type 2
HbA1c	Glykosylert hemoglobin, langtidsblodsukker

1 BAKGRUNN

1.1 DIABETES TYPE 2

Diabetes er en kronisk metabolsk sykdom som over tid fører til en rekke komplikasjoner knyttet til langvarig hyperglykemi; som retinopati, nevropati og kardiovaskulær sykdom.

Sykdommen deles inn i type 1 og type 2. Det er kun diabetes type 2 (T2D) som er relevant for denne refusjonssøknaden, grunnet indikasjonen til Xultophy.

Legemiddelfirma har estimert at det er om lag 5700 pasienter med T2D som ikke er tilstrekkelig kontrollert på behandling med basalinsulin, og som vil trenge et mer intensivt regime. Av disse antas at om lag [REDACTED] vil benytte Xultophy i år 5 dersom forhåndsgodkjent refusjon innvilges.

1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Alvorlighetsgrad får betydning for to av kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon:

Kriterium 1 – Alvorlighet: legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom.

T2D er en alvorlig sykdom som kan føre til store helsemessige komplikasjoner. De akutte komplikasjonene ved diabetes er hyperglykemi. Utvikling av senkomplikasjoner er avhengig av hvor lenge man har hatt sykdommen og hvor godt regulert den har vært.

Tilsvarende som for de øvrige legemidlene som i dag er inkludert i blåreseptordningen (§2) for T2D, vurderer Legemiddelverket at det faglige kriteriet med hensyn til alvorlighet av sykdommen er oppfylt.

Kriterium 4 – Kostnadseffektivitet: kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Novo Nordisk har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter lik effekt, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.3 BEHANDLING

1.3.1 Behandling med liraglutid/ insulin degludec

- *Indikasjon*

Xultophy er indisert for behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll i kombinasjon med orale glukosesenkende legemidler når disse alene eller

kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

- *Virkningsmekanisme*

Xultophy er et kombinasjonspreparat som består av liraglutid og insulin degludec som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll.

Insulin degludec bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin.

Liraglutid er en glukagonlignende peptid-1-analog (GLP-1-analog) som bindes til og aktiverer GLP-1-reseptoren og forbedrer glykemisk kontroll ved å redusere fastende og postprandial blodglukose. Liraglutid stimulerer insulinsekresjon og reduserer uheldig høy glukagonutskillelse på en glukoseavhengig måte. Mekanismen med blodglukosesenkning involverer også en mindre forsinkelse i magetømming.

- *Dosering*

Xultophy gis én gang daglig ved subkutan administrasjon og administreres som dosetrinn. Ett dosetrinn inneholder 1 enhet insulin degludec og 0,036 mg liraglutid. Den ferdigfylte pennen kan gi fra 1 til 50 dosetrinn i én injeksjon, i trinn på ett dosetrinn. Maksimal daglig dose av Xultophy er 50 dosetrinn (som gir 50 enheter insulin degludec og 1,8 mg liraglutid).

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene rapportert under behandling med Xultophy er hypoglykemi og gastrointestinale bivirkninger, som kvalme og diaré (1).

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger en nylig oppdatert nasjonal faglig retningslinje for diabetes (2). Hovedtrekkene i behandlingsalgoritmen for behandling av pasienter med diabetes type 2 som ikke når behandlingsmålet for blodglukose med metformin alene, er individuelt tilpasset behandling med andre blodglukosesenkende legemidler, og det foreslås som andrevalg (ikke prioritert rekkefølge):

Sulfonylurea, DPP-4-hemmer, SGLT2-hemmer, GLP-1 analog, Basalinsulin

Det anbefales å velge et medikament der sikkerheten er dokumentert gjennom lang erfaring eller i kontrollerte langtidsstudier.

Hvis det er behov for å senke HbA1c mer enn 2 %-poeng, anbefales det å velge insulin, da de andre alternativene har mindre blodglukosesenkende virkning. De fleste pasienter kan behandles med NPH-insulin. Utvalgte pasienter vil ha nytte av langtidsvirkende insulinanalog, særlig ved nattlig hypoglykemi.

Liraglutid fikk nylig innvilget forhåndsgodkjent refusjon for behandling som tillegg til insulin for de pasienter som ikke nådde blodsukker målet selv med behandling med basalinsulin. Per i dag har ingen langtidsvirkende insuliner (ATC gruppe A10A E: insulin detemir, degludec eller glargin) forhåndsgodkjent refusjon for behandling av diabetes type 2.

Xultophy forventes å fortrenge bruk av den løse kombinasjonen av liraglutid (Victoza) og basalinsulin (flere mulige). Løs kombinasjon av liraglutid + NPH insulin (den billigste varianten) legges til grunn i sammenligningen.

2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE RELATIV EFFEKT

Novo Nordisk har gjennomført et systematisk litteratursøk i Trial Trove. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

Blant søkekriteriene var at studiene skulle være initiert av Novo Nordisk, og at det skulle finnes individuelle pasientdata. Legemiddelverket mener disse søkekriteriene potensielt gir opphav til bias i forhold til utvelgelse av studier, og da vi ikke har tilgang til Trial Trove, har vi heller ikke hatt mulighet for å verifisere dette. Firma ble derfor bedt om å gjøre et nytt litteratursøk i ikke-kommersielle, relevante databaser uten å ekskludere studier som ikke oppfylte de nevnte kriteriene, og sammenligne utfallet av de to søkene. Det ble mottatt nytt søk og tilfredsstillende svar, og det anses bekreftet at det opprinnelige søket ikke har ekskludert viktige studier som var publisert på det aktuelle tidspunktet.

Det finnes ikke studier som direkte sammenligner Xultophy med den løse kombinasjonen av liraglutid + NPH insulin. Det finnes heller ikke studier som sammenligner Xultophy direkte med den løse kombinasjonen av liraglutid + langtidsvirkende insulin (verken insulin degludec, insulin glargin eller insulin detemir).

Det ble heller ikke identifisert studier med Xultophy som hadde felles komparator med løs kombinasjon av liraglutid + basalinsulin. Det kunne derfor ikke gjøres en tradisjonell indirekte sammenligning.

Novo Nordisk forutsetter at de nye, langtidsvirkende insulinene (insulin degludec, detemir og glargin) ikke er dårligere en NPH insulin når man tar hensyn til effekt på blodsukkersenkning og forekomst av hypoglykemier, og baserer sin analyse på å sammenligne Xultophy *indirekte* med løs kombinasjon av liraglutid + *langtidsvirkende* insulin som en (konservativ) proxy for den ønskede sammenligningen: Xultophy vs løs kombinasjon av liraglutid + NPH insulin.

Legemiddelverket godtar denne forutsetningen.

Firma vurderte at det heller ikke var mulig å gjøre en robust og troverdig nettverks metaanalyse med det begrensede antall relevante studier. Novo Nordisk har tilgang til individuelle pasientdata (IPD) for de aktuelle identifiserte studiene, og har i stedet utført en IPD metaanalyse der de individuelle dataene fra to studiearmene er poollet. En nærmere beskrivelse av denne finnes i kapittel 2.1.1.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og inngår i den indirekte sammenligningen.

	Dual II (3, 4)	LIRA-ADD2BASAL (5)
Studie	26-ukers RCT. Treat-to-target (4.0%-5.0% fastende plasmaglukose)	26-ukers RCT.
Pasientpopulasjon	Pasienter med T2D ukontrollert på basalinsulin (insulin glargin eller insulin detemir), dvs HbA1c 7,5-10%. Xultophy arm: n=199.	Pasienter med T2D ukontrollert på insulin glargin eller insulin detemir, dvs HbA1c 7,0-10,0 %. Liraglutid + basalinsulin arm: n= 225
Intervensjon	Xultophy, en gang daglig, maks 50 dosetrinn/dag.	Løs kombinasjon av liraglutid 1,8 mg/døgn + basalinsulin. Ikke tillatt å justere insulindosen til høyere enn pre-randomisering (for å se effekten av liraglutid).
Komparator	Insulin decludec (Tresiba), maks 50 dosetrinn/dag.	Placebo + basalinsulin. Ikke tillatt å justere insulindosen til høyere enn pre-randomisering.
Resultat Primært endepkt: Endring av HbA1c mellom baseline og 26 uker.	Xultophy: gjsn. -1,9 % poeng Tresiba: gjsn. -0,9 % poeng	Liraglutid + basalinsulin: gjsn. -1,3 % poeng. Placebo + basalinsulin: gj.sn. - 0,1 % poeng.
Sikkerhet	Totalt bekreftede hypoglykemier: Xultophy: 153,4/100 pasientår Insulin degludec: 263,3/100 pasientår Respondere (HbA1c < 7%) uten bekreftede hypoglykemiske episoder Xultophy: 48,7 % Insulin degludec: 15,6 %	Totalfrekvens hypoglykemier (ADA klassifisering): Liraglutid + basalinsulin: 640/100 pasientår Placebo + basalinsulin: 419/100 pasientår Bekreftede hypoglykemier: Liraglutid + basalinsulin: 18,2 % Placebo + basalinsulin: 12,4 % Respondere (HbA1c < 7%) uten hypoglykemiske episoder: Liraglutid + basalinsulin: 45,8 % Placebo + basalinsulin: 11,4 %
		Flere rapporterte bivirkninger i liraglutid-gruppen, spesielt gastrointestinale bivirkninger. Flere bekreftede hypoglykemiske episoder i liraglutid-gruppen.

2.1.1 Indirekte sammenligning (IPD MA)

Novo Nordisk har basert sammenligningen mellom Xultophy og løs kombinasjon på en artikkel av Freemantle et al (6), som sammenligner Xultophy med flere mulige behandlingsstrategier for pasienter med diabetes type 2 som ikke oppnår adekvat blodsukkerkontroll med behandling med basalinsulin. I publikasjonen er ett av behandlingsalternativene (til Xultophy) en GLP1- analog gitt i tillegg til basalinsulin, og denne sammenligningen er basert på de to tidligere nevnte studiene Dual II og LIRA-ADD2BASAL (tabell over).

Studiene hadde sammenlignbare inklusjons- og eksklusjonskriterier og baseline karakteristika. Individuelle pasientdata ble analysert ved hjelp av multivariate statistiske metoder, slik at det var mulig å kontrollere for eventuell heterogenitet i baseline ved bruk av ulike forklaringsvariable.

Det ble utført en poollet multivariat analyse av en arm fra hver av de to studiene. Dette medfører mulighet for systematiske forskjeller i pasientpopulasjonene. For å ta hensyn til eventuelle forskjeller mellom kohortene, ble det inkludert ytterligere klinisk relevante baseline karakteristika i den poolede statistiske analysen. Modellen benyttet behandling, region, kjønn og tidligere antidiabetisk behandling som faktorer, og diabetesvarighet, baseline BMI og baseline HbA1c som kontinuerlige forklaringsvariable. Estimerte endringer fra baseline, justert for baseline karakteristika, er rapportert i tillegg til de observerte endringene.

Det er gjort rede for hvilke metoder som er benyttet for analyse av hhv kontinuerlige endepunkter, frekvenser og responderendepunkter.

Behandlingsarmene var generelt bra matchet med hensyn til baseline karakteristika, bortsett fra at Xultophy armen i Dual II hadde en gjennomsnittlig HbA1c som var høyere, og sykdomsvarighet som var lavere i forhold til de øvrige studiene. Dette var å forvente pga ulikhet i spesifisert minimum HbA1c for inklusjon.

Resultater

Estimert nedgang i HbA1c for Xultophy (basert på ANCOVA modellen) var - 1,68 % poeng 95% KI [-1,82; -1,54], løs kombinasjon av liraglutid + basalinsulin: -1,33, 95% KI [-1,48; -1,18].

Estimerte frekvenser for hypoglykemi for Xultophy (basert på negativ binomial modell) var 122,8/100 pasientår for totalt bekreftede hypoglykemier og 0,4/100 pasientår for alvorlige hypoglykemier. Tilsvarende for løs kombinasjon var hhv. 124,4/100 pasientår og N/A (ingen observerte alvorlige hypoglykemier).

Estimert andel av pasientene som når behandlingsmål på HbA1c < 7% var 64,4% for Xultophy og 47,1% for løs kombinasjon.

Estimert (ANCOVA) gikk pasientene ned i vekt i begge behandlingsarmer, hhv - 2,88 kg (Xultophy) og - 3,53 kg (løs kombinasjon). Denne forskjellen var ikke signifikant.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

- Norsk klinisk praksis (2)
Metformin er førstevalg. Personer som ikke kommer til mål med metformin, kan behandles med en rekke supplerende medikamenter. De fleste pasienter med T2D vil før eller senere ha behov for behandling med insulin for å opprettholde HbA1c nivåer. Noen av disse vil trenge intensivering av behandlingen, for eksempel med tillegg av hurtigvirkende insulin eller en GLP-1 analog.
- Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)
Den kliniske dokumentasjonen som er innsendt, gjelder pasienter med T2D som ikke har kommet til mål med behandling med metformin, og har intensivert behandlingen med basal insulin (insulin glargin eller insulin detemir). De har dessuten ikke kommet til mål med (metformin +) insulinbehandlingen og har hatt behov for videre intensivering av behandlingen. Legemiddelverket antar at de innsendte studiene i stor grad gjenspeiler klinisk praksis, og at kombinasjonsbehandling med GLP-1 analog OG insulin antagelig ikke vil være aktuelt før i tredje linje.
- Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
N/A. Novo Nordisk har levert en kostnadsminimeringsanalyse.
- Legemiddelverkets vurdering
Den beskrevne pasientpopulasjonen er i tråd med klinisk praksis, og de benyttede studiene reflekterer denne populasjonen.
- Legemiddelverket godtar definisjonen av pasientpopulasjonen, dvs. pasienter med T2D som er ukontrollert på basalinsulin.

3.2 INTERVENSJON

- Norsk klinisk praksis
Xultophy fikk markedsføringstillatelse i 2014, og pris i juli 2015, men er foreløpig ikke markedsført. Det er derfor ikke etablert klinisk praksis for Xultophy. Xultophy forventes å bli benyttet ihht. godkjent indikasjon og med godkjent dosering.
- Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Xultophy er benyttet i henhold til godkjent preparatomtale i de innsendte studiene.

- Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
N/A. Dosering som er benyttet i kostnadsberegningene er basert på legemiddelbruk i de innsendte studiene.
- Legemiddelverkets vurdering
Intervensjonen er beskrevet og benyttet som forventet i klinisk praksis mht administrasjon og dosering. Relevante doser er benyttet for kostnadsberegning.
- Legemiddelverket godtar forutsetningene for bruk av intervensjonen det er lagt til grunn i innsendt analyse.

3.3 KOMPARATOR

- Norsk klinisk praksis
I henhold til den nylig reviderte retningslinjen for diabetes, er en rekke behandlingsalternativer sidestilte dersom man ikke kommer til mål med behandling med metformin, men refusjonsberettiget bruk og refusjonsvilkårene legger likevel føringer/begrensninger for bruken.

Victoza (liraglutid) har nylig fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon i kombinasjon med basalinsulin (NPH insulin) (7). Refusjonsberettiget bruk er : *«Behandling av type 2 diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea og/eller basalinsulin hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene»*. Refusjonsvilkår: *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.*
- Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)
Den innsendte dokumentasjonen belyser den relative effekten av Xultophy (fast kombinasjon av liraglutid og insulin degludec) i kombinasjon med metformin forhold til løs kombinasjon av GLP-1 analog og basalinsulin i kombinasjon med metformin, og er i prinsippet relevant for den aktuelle sammenligningen.
- Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
N/A. Dosering som er benyttet i kostnadsberegningene er basert på legemiddelbruk i de innsendte studiene.
- Legemiddelverkets vurdering

Komparator er relevant, men det foreligger ikke direkte sammenligninger, verken av Xultophy vs løs kombinasjon av liraglutid og insulin degludec eller Xultophy vs løs kombinasjon av andre GLP-1 analoger og basalinsulin. Dersom en kan akseptere den innsendte IPD-metaanalysen, som hevder minst like god effekt av Xultophy som av Victoza + annen basalinsulin (dvs insulin glargin), må man sekundært godta at effekten av insulin glargin ikke er dårligere enn effekten av basalinsulin (NPH), som tidligere innvilgelse av refusjon bygger på (7).

- Legemiddelverket godtar bruk av komparator, dvs. løs kombinasjon av Victoza + basalinsulin (insulin glargin) + metformin som proxy for løs kombinasjon av Victoza + NPH insulin + metformin (antatt konservativt i disfavør av Xultophy).

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt og bivirkninger

- Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 2 *Observerte resultater i de ulike benyttede studiene*

	Dual II Xultophy armen	LIRA-ADD2BASAL liraglutid+ insulin glargin/detemir armen
Effekt Endring av HbA1c mellom baseline og 26 uker	-1,9 % poeng	-1,3 % poeng.
Bivirkninger Respondere (HbA1c < 7%) uten bekreftede hypoglykemiske episoder	48,7 %	45,8 %

- Innsendt modell

Tabell 3 *Estimerte verdier basert på IPD-MA*

	Dual II Xultophy armen	LIRA-ADD2BASAL liraglutid+ insulin glargin/detemir armen
Effekt Endring av HbA1c mellom baseline og 26 uker	-1,68 % poeng 95% KI [-1,82; -1,54]	-1,33 % poeng 95% KI [-1,48; -1,18]
Dosering Insulindose ved slutten av studien (IE) liraglutiddose	37,8 IE/dag 1,36 mg/dag	36,63 IE/dag 1,8 mg/dag
Bivirkninger Frekvens bekreftede hypoglykemier Frekvens alvorlige hypoglykemier	122,8/100 pasientår 0,4/100 pasientår	124,4/100 pasientår N/A (ingen observerte)

- Legemiddelverkets vurdering
Den poolede analysen basert på individuelle pasientdata indikerer at Xultophy gir minst like god blodsukkersenkende effekt som løs kombinasjon av liraglutid og basalinsulin (glargin eller detemir), med om lag samme insulindose og noe lavere dosering av liraglutid. Forekomst av hypoglykemier er på om lag samme nivå for begge behandlingene.
- Legemiddelverket godtar fremlagt dokumentasjon som grunnlag for en kostnadsminimeringsanalyse.

3.4.2 Helsenytte/helsetap

- N/A. Kostnadsminimeringsanalyse.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes liraglutid/ insulin degludec med løs kombinasjon av NPH insulin og liraglutid. I analysen inngår kun beregninger av behandlingstkostnader, da det forutsettes lik effekt og tilsvarende nivå av bivirkninger for de to alternativene.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

- Modellbeskrivelse
Firma har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse.
- Legemiddelverkets vurdering
I en kostnadsminimeringsanalyse forutsettes lik effekt og lik belastning mht bivirkninger.
- Legemiddelverket godtar bruk av kostnadsminimeringsanalyse, da vilkårene vurderes oppfylt (se kapittel 3.4.1)

4.1.1 Analyseperspektiv

- N/A

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

- Innsendt dokumentasjon

Tabell 4 Legemiddelkostnader (Legemiddelverket har utført noen korresjoner ift. priser i innsendt analyse)

	Dosering	AIP/pkn (NOK)	AUP/pkn (NOK)	AIP/E (NOK)	AUP/E (NOK)	AUP-mva/E (NOK)
Insulatard Penfill (NPH insulin)	1500 IE	207,25	308,00	0,14	0,21	0,164
Victoza (liraglutid)	54 mg	1275,11	1676,20	23,61	31,04	24,83
Xultophy (liraglutid + insulin degludec)	32,4 mg + 900 IE	1108,98	1463,40	1,23	1,63	1,30

- Administrasjonskostnader

I tillegg til legemiddelkostnader kommer kostnader til nåler for injeksjon, og eventuelt forbruksmateriell til blodglukosemåling (blodglukosestrimler). Det antas at metforminkostnader er lik i de to armene, og det er derfor utelatt fra beregningene. Firma har hentet enhetskostnader fra HINAS prislister 2016:

Tabell 5 Enhetskostnader

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

- Legemiddelverkets vurdering

Enhetskostnadene som inngår i kostnadsminimeringsanalysen synes rimelige. Legemiddelverket har korrigert AUP og AUP-mva, da disse ikke var korrekte.

- Legemiddelverket godtar de benyttede enhetskostnadene.

Indirekte kostnader

Firma har ikke lagt til grunn indirekte kostnader som en del av kostnadsanalysen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Søkers base case resultater av kostnadssammenligningen er vist under.

Tabell 6 Kostnader per pasient per dag – Løs kombinasjon av Insulatard Penfill og Victoza vs Xultophy.

	Dose	Kostnader (NOK) AUP-mva/E	Kostnader/dag (NOK) AUP-mva/E
Insulatard Penfill	36,63 IE	0,164/IE	6,00
Victoza	1,8 mg	24,83/mg	44,69
1 ekstra nål (to injeksjoner i stedet for en)			1,02
Total kostnad løs kombinasjon			51,71
Xultophy	37,8 IE insulin	1,30	49,14
Kostnadsbesparelse Xultophy vs løs kombinasjon			2,57

Firmaets base case konkluderer med en kostnadsbesparelse på NOK 2,57 per pasient per dag (korrigererte priser), hvilket tilsvarer NOK 938 per år. Beregningen forutsetter at doseringen av liraglutid er 1,8 mg per dag. Det er en mulighet for at en lavere dose (1,2 mg) vil bli benyttet for en viss andel pasienter, som da antagelig vil medføre til noe høyere insulinbruk. Totalt sett vil imidlertid behandlingen bli betydelig rimeligere. Xultophy vil være kostnadsbesparende så lenge døgndose på 1,2 mg for liraglutid ikke blir benyttet for mer enn 16-17% av pasientene. Firma har på forespørsel ikke kunnet frembringe data fra klinisk bruk av løs kombinasjon som kan gi holdepunkter for hvor stor andel av pasienten som bruker hhv 1,2 mg og 1,8 mg liraglutid i kombinasjon med basalinsulin. Det antas at det for pasientgruppen som eventuelt skal behandles med løs kombinasjon av liraglutid og basalinsulin, er klinisk grunn for å sørge for tilstrekkelig høy dosering av liraglutid (1,8 mg) og derved holde basalinsulin på lavest mulig nivå. Slik er det sannsynlig at kostnadene for Xultophy ikke vil overstige kostnadene for komparatorbehandling.

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket er enig søkers forutsetninger for base case analysen og har ikke gjennomført egne analyser.

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av insulin degludec/liraglutid står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I hovedanalysen har liraglutid/ insulin degludec ikke dårligere effekt/bivirkningsprofil enn løs kombinasjon av NPH insulin og liraglutid, samtidig som det er kostnadsbesparende med dagens legemiddelpriser.

Kostnadsbesparelse per pasient per år er om lag 938 NOK per år. Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at liraglutid/ insulin degludec er en kostnadseffektiv behandling for behandling av diabetes type II for pasienter som trenger intensivering av behandlingen utover basalinsulin.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring baseres på antagelsen om at preparatet får refusjon. En ser derfor på to scenarier:

- A) Preparatet får innvilget refusjon
- B) Preparatet får ikke innvilget refusjon.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenarioene. Forutsetningene for budsjettanalysene, inkludert beregning av pasientandeler, finnes i Appendiks 2.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Det antas at om lag 5.700-5.900 voksne pasienter årlig har behov for intensivering av behandlingen av sin type 2 diabetes utover behandling med basalinsulin (se Appendiks 2 for detaljer).

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Xultophy (liraglutid/ insulin degludec) i de første fem årene er presentert i Tabell 7: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med liraglutid/ insulin degludec over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet refunderes. Dersom Xultophy (liraglutid/ insulin degludec) ikke får forhåndsgodkjent refusjon, er antall pasienter som anslått i tabell 8.

Tabell 7: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med liraglutid/ insulin degludec over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet refunderes.

	2017	2018	2019	2020	2021
Xultophy (liraglutid/ insulin degludec)	■	■	■	■	■
Løs kombinasjon av liraglutid og basalinsulin	■	■	■	■	■
Løs kombinasjon av lixisenatid og basalinsulin	■	■	■	■	■
Bolus og basalinsulin	■	■	■	■	■
SUM	5 690	5 754	5 818	5 880	5 941

Tabell 8: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med liraglutid/ insulin degludec den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE refunderes.

	2017	2018	2019	2020	2021
Xultophy (liraglutid/ insulin degludec) *	■	■	■	■	■
Løs kombinasjon av liraglutid og basalinsulin	■	■	■	■	■
Løs kombinasjon av lixisenatid og basalinsulin	■	■	■	■	■
Bolus og basalinsulin	■	■	■	■	■
SUM	5 690	5 754	5 818	5 880	5 941

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Firma har lagt til grunn en viss økning i forekomst av diabetes basert på befolkningsvekst, med stabil andel av diabetes, og også diabetes type 2. På bakgrunn av bl.a. tall fra Reseptregisteret, er det anslått at 14,3 % av voksne med T2D blir behandlet med basalinsulin, og at om lag 30 % av disse ikke når målet med hensyn til blodsukkerkontroll. Av disse anslår firma at om lag 70% vil bli ytterligere behandlet med et mer intensivt regime, hvorav liraglutid/ insulin degludec er ett av alternativene.

Dersom liraglutid/ insulin degludec i kombinasjon med metformin ikke får innvilget forhåndsgodkjent refusjon, antas en viss økning i antall pasienter som vil bli behandlet med løs kombinasjon med GLP-1 analog og basalinsulin på bekostning av basal-bolus regimer. Xultophy vil kun få en beskjeden markedsandel ■■■■■. Dersom liraglutid/ insulin degludec i kombinasjon med metformin får innvilget forhåndsgodkjent refusjon, vil markedsandeler både tas fra løse kombinasjoner av GLP-1 analoger og basal insulin og fra basal-bolus regimer.

5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 9. Tabellen viser virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett (firma sine anslag og markedsandeler, oppdaterte priser). Bruk av metformin som grunnbehandling vil ikke påvirke resultatene.

Tabell 9: Forventet budsjettvirkning av Xultophy ved aktuell indikasjon.

	2017	2018	2019	2020	2021
Xultophy (liraglutid/ insulin degludec) innvilges refusjon	■	■	■	■	■
Xultophy (liraglutid/ insulin degludec) innvilges IKKE refusjon	■	■	■	■	■

Budsjettvirkning av anbefaling	598 018	2 852 731	2 356 203	2 749 582	1 887 856
--------------------------------	---------	-----------	-----------	-----------	-----------

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Xultophy (liraglutid/ insulin degludec) i kombinasjon med metformin vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 1,9 mill NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. I følge søkeres anslag, som Legemiddelverket anser som rimelig, er merutgifter for folketrygden under 25 millioner NOK.

6 DISKUSJON

6.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN

Liraglutid/ insulin degludec i kombinasjon med metformin skal benyttes til behandling av diabetes type 2, som er en alvorlig sykdom som vanligvis krever livslang behandling.

Effekten av liraglutid/ insulin degludec anses å være godt dokumentert til senkning av glykosylert hemoglobin ved T2D. Den relative effekten i forhold til løs kombinasjon av liraglutid og basalinsulin er belyst gjennom en indirekte analyse basert på individuelle pasientdata fra to behandlingsarmer hentet fra to ulike studier. Resultatene antyder en sammenlignbar effekt og sammenlignbart nivå av bivirkninger.

Gitt at doseringen av liraglutid, når det brukes i løs kombinasjon med basalinsulin, ikke er lavere enn antatt i klinisk praksis, står kostnadene ved behandling med liraglutid/ insulin degludec i rimelig forhold til den behandlingmessige verdien. Dersom mer enn 16-17 % av pasientene som bruker den løse kombinasjonen benytter 1,2 mg liraglutid i stedet for 1,8 mg, vil dette behandlingsalternativet ha lavere behandlingkostnader enn behandling med den faste kombinasjonen liraglutid/ insulin degludec. Da mye av utfordringene ved insulinbehandling er forbundet med hypoglykemier, og slik kombinasjonsbehandling har potensiale til å redusere insulindosen, antas det at de aller fleste pasientene vil bli behandlet med liraglutiddose på 1,8 mg. Kostnadene ved Xultophy (liraglutid/ insulin degludec) fremstår da som rimelig i forhold til behandlingmessig verdi og til kostnader for den løse kombinasjonen.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
T2D 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.
- *Kriteriet for langvarighet er oppfylt*
T2D krever som regel livslang behandling.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Innsendt dokumentasjon viser effekt av liraglutid/ insulin degludec i kombinasjon med metformin ved T2D. Relativ effekt er imidlertid kun belyst ved en indirekte analyse. Legemiddelverket er svært kritisk til de opprinnelige kriteriene for utvelgelse av studier, men

firma har ved ytterligere litteratursøk belyst at utvalget av studier er relevant. I den indirekte sammenligningen er behandlingsarmer fra to ulike studier sammenlignet. Firma har imidlertid tilgang til individuelle pasientdata fra disse armene, og har benyttet adekvate metoder for å korrigere for forskjeller i baseline karakteristika. Legemiddelverket mener dokumentasjonene er god nok til å kunne belyse effektivitet mellom liraglutid og relevante komparatorer. Legemiddelverket, godtar innsendt dokumentasjon som tilstrekkelig god.

- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*
Firma har dokumentert i tilfredsstillende grad at Xultophy kan anses som kostnadseffektiv, gitt de forutsetningene og svakheter som legges til grunn i kapitlene over.

Refusjon innvilges. Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med liraglutid/ insulin degludec (Xultophy) i kombinasjon med metformin oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 19-09-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Christina Kvalheim
Anja Schiel
Saksutredere

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Xultophy. 2014.
2. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. Sist oppdatert 14.09.2016.
3. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bottcher SG, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*. 2014;37(11):2926-33.
4. Novo Nordisk Scandinavia AS. Refusjonssøknad. Appendix II: Presentation of RCT, DUAL II. 2016.
5. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loredo L, Tornøe K, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1056-64.
6. Freemantle N, Mamdani M, Vilsboll T, Kongso JH, Kvist K, Bain SC. IDegLira Versus Alternative Intensification Strategies in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin Therapy. *Diabetes Ther*. 2015;6(4):573-91.
7. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport. Liraglutid (Victoza) til behandling av diabetes mellitus type 2. 2015.

APPENDIKS 2 BUDSJETTANALYSE

FORUTSETNINGER I BUDSJETTANALYSEN

Søkers antagelser om aktuell pasientpopulasjon

		Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Size of population		5 167 475	5 225 557	5 283 471	5 340 334	5 395 778
Size of population with diabetes	4,3 %	222 201	224 699	227 189	229 634	232 018
Proportion of patients with T2DM	88,0 %	195 537	197 735	199 927	202 078	204 176
Proportion of T2D patients who are adults	95,0 %	189 476	191 605	193 729	195 814	197 847
Proportion of T2DM sufferers treated with basal insulin	14,3 %	27 095	27 400	27 703	28 001	28 292
Proportion of those on basal insulin who are not adequately controlled (HbA1c>7.5% [59mmol/mol])	30,0 %	8 129	8 220	8 311	8 400	8 488
Proportion of those not adequately controlled on basal insulin who intensify their treatment regimen	70,0 %	5 690	5 754	5 818	5 880	5 941

APPENDIKS 3 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

Produsenten av legemidlet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helse relatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i

perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller

kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.